

Beitrag zum Problem der autoptischen Glomerulonephritis-Diagnostik

Vorgelegt

von

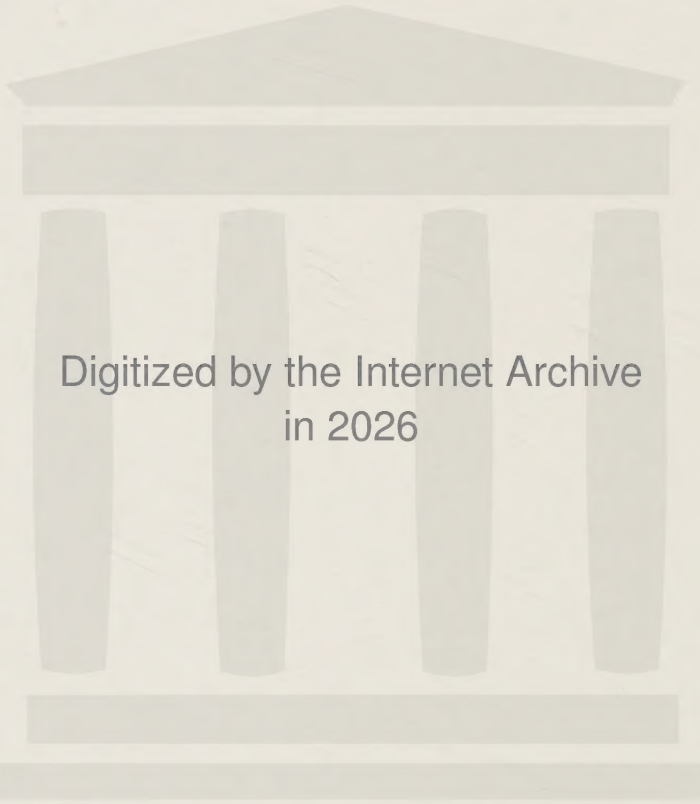
Hans-Joachim Fischer

aus

Nürnberg

*Diss. Erlangen
1984*

1984 № 233



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546228_0022

Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. Günther Pliess

BEITRAG ZUM PROBLEM DER AUTOPTISCHEN
GLOMERULONEPHRITIS-DIAGNOSTIK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Hans-Joachim Fischer
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. G. Pließ
Korreferent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.1984

Meiner Mutter, Frau Dr. med. Hanna Fischer

INHALTS - VERZEICHNIS

Einleitung	1
Material und Methodik	14
Ergebnisse	22
Abgrenzung zwischen GN und Glomerulopathie	23
Häufigkeitsverteilung der GN-Typen	25
Exsudative GN	27
Mesangiale GN	28
Membranös-mesangiale GN	32
isomorph-global; proliferativ-sklerosierend	33
isomorph-global; primär sklerosierend	48
isomorph-axial; proliferativ-sklerosierend	54
isomorph-axial; primär sklerosierend	57
anisomorph-global; proliferativ-sklerosierend	60
anisomorph-global; primär sklerosierend	63
anisomorph-axial; proliferativ-sklerosierend	66
anisomorph-axial; primär sklerosierend	73
Perimembranöse GN	77
Extra-intrakapilläre GN	83
Fokal-segmentale GN	92
Diskussion	94
Zusammenfassung	135
Literaturverzeichnis	138
 Anhang - Teil I: Einteilungen der GN	 1
- Teil II: Kriterien der GN-Typen	8

Einleitung

In der Geschichte der Glomerulonephritis-Forschung richteten sich die Einteilungsversuche in Abhängigkeit von der Fragestellung und der bevorzugten Methoden des Autors nach folgenden Kriterien:

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1) <u>Morphologie</u> : | 2) <u>Klinik</u> : |
| a) lichtoptisch | a) Symptomatik |
| b) elektronenmikroskopisch | b) Verlauf |
| c) immunhistologisch | c) Prognose |
| | d) Therapieansprechbarkeit |
| 3) Pathogenese | 4) Ätiologie |
| | 5) Nosologie |

Die Morphologie nimmt bei fast allen Einteilungsversuchen eine zentrale Stellung ein.

Die frühen Einteilungsversuche (VOLHARD und FAHR 1914, ELLIS 1942, BELL 1946) berücksichtigen neben Morphologie und klinischer Symptomatik bereits Verlauf und Ätiologie der Glomerulonephritiden.

Durch zahlreiche neue Erkenntnisse besonders auf den Gebieten der Elektronenmikroskopie, Immunfluoreszenzmikroskopie und Immunologie ergaben sich Hinweise auf bis dahin unbekannte Glomerulonephritis-Typen. Hinsichtlich der Ätiologie der meisten Glomerulonephritis-Typen konnten dagegen keine sicheren Fakten gewonnen werden.

Besonders ALLEN (1955) hebt hervor, daß mit den meisten bisher postulierten Glomerulonephritis-Typen keine nosologischen Entitäten umrissen sind.

Die erheblichen Einteilungsschwierigkeiten bei der Glomerulonephritis (GN) haben vor allem die folgenden Gründe:

- 1) Die bekannten Einteilungskriterien sind einander nur gelegentlich charakteristisch, niemals jedoch spezifisch zuzuordnen:
 - a) gleiche morphologische Typen haben unterschiedliche klinische Symptomatik, und umgekehrt liegen klinischen Syndromen unterschiedliche morphologische Typen zugrunde (CHURG et al. 1965, BOHLE et al. 1969, MERRILL 1970, DRUET et al. 1970).

- b) gleiche morphologische Typen haben unterschiedliche Verlaufs-
dauer und Prognose (DODGE et al. 1972, BURKHOLDER and BRADFORD
1969, McGOVERN 1964).
- c) gleiche morphologische Typen mit ähnlicher klinischer Sympto-
matik haben unterschiedliche Pathogenese und Ätiologie (BACANI et
al. 1968, VAZQUEZ 1966, McCLUSKEY and VASSALLI 1969, LEWIS et al.
1971).
- d) ätiologisch und pathogenetisch gleiche GN-Typen sind mit
unterschiedlichen morphologischen Bildern kombiniert (DIXON,
FELDMAN and VAZQUEZ 1961, THOENES 1973, UNANUE and DIXON 1967,
VASSALLI and McCLUSKEY 1965).
- e) pathogenetisch, klinisch und morphologisch einheitliche
GN-Typen sprechen völlig unterschiedlich auf medikamentöse
Behandlung an (EARLE 1970, BUCHBORN 1972, BARRATT 1972, BLAINNEY
et al. 1960, KINCAID-SMITH 1972).
- 2) Die Einteilungen orientieren sich an verschiedenen Methoden,
denen mehr oder weniger Vorrang gegenüber anderen Methoden ein-
geräumt wird.
- a) Durch die immunhistologische Methode als primäres Einteilungs-
kriterium gelangt man zwangsläufig zu einer anderen Klassifi-
zierung als durch Betonung der Lichtmikroskopie.
- b) Ältere Statistiken sind nur mit Vorbehalt mit gegenwärtigem
Zahlenmaterial vergleichbar, da beispielsweise vor der immuno-
logischen Ära wichtige Methoden zur Sicherung der Diagnose eines
GN-Typs nicht verfügbar waren.
- 3) Es besteht kein Konsensus in der Frage, welche Kriterien un-
mittelbar im Anschluß an die Morphologie als erste Unterglie-
derung vorrangig sein sollten. Teilweise werden sekundäre Kri-
terien nicht präzise abgegrenzt, sondern der erstrangigen Bedeu-
tung morphologischer Kriterien gleichgestellt.
- 4) Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Tatsache, daß in
weit fortgeschrittenen Stadien einer GN ohne die Kenntnis der
morphologischen Befunde aus früheren Stadien der GN-Typ oft nicht
mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen ist.
Andererseits ist bei einigen morphologisch definierten GN-Typen
nicht sicher, ob sie aus anderen GN-Typen entstehen können.
- 5) Die unpräzisen Adjektiva "perakut", "akut", "subakut", "post-

akut", "chronisch" zeigen auf, wie schwierig es ist, adäquate Stadien verschiedener GN-Typen zu definieren. Frühe mit fortgeschrittenen Stadien verschiedener GN-Typen hinsichtlich Therapiewirksamkeit bzw. Prognose und Verlauf zu vergleichen, dürfte jedoch irrelevant sein. Daher erscheint es vordringlich, präzisere Parameter für eine Stadieneinteilung der GN-Typen zu finden.

6) In zahlreichen Fällen verschiedener GN-Typen ist es mit den bisher bekannten Methoden nicht möglich, zu entscheiden, inwieweit Veränderungen der Glomerulumstruktur durch pathogene Faktoren oder durch reparative Vorgänge bedingt sind.

Um die Schwierigkeiten zu überwinden, die einer verbindlichen Einteilung der GN entgegenstehen, ist als erster Schritt die Synopse der verschiedenen morphologischen Einteilungen unumgänglich.

Die Synopse kann sich nur auf die Einteilungen stützen, die sich an den spezifischen Strukturveränderungen des Glomerulum unter Berücksichtigung lichtoptischer, elektronenmikroskopischer und immunhistologischer Befunde orientieren. Eine umfassende und effektive Einteilung der GN-Typen muß neben der topographischen Histologie des Glomerulum auch die Nosologie, soweit sie überhaupt bekannt ist, berücksichtigen.

Einteilungskriterien der Glomerulonephritiden (GN)

1) Histologie:

- a) lichtoptisch
- b) elektronenoptisch
- c) immunhistologisch
- d) histologischer Verlauf

2) Klinik:

- a) Häufigkeit
- b) Geschlechts- und Altersverteilung
- c) Symptomatik
- d) Labor-Parameter
- e) Verlauf (Remissionen bzw. Ausheilung, Persistenz, Progredienz)
- f) Prognose
- g) Therapieansprechbarkeit
- h) Differential-Diagnose

3) Pathogenese:

- a) formal
- b) kausal

4) Ätiologie

5) Korrelationen:

- a) Histologie - Symptomatik
- b) Histologie - Verlauf
- c) Histologie - Therapie
- d) Symptomatik - Verlauf

6) Beziehungen zu experimentellen GN-Typen

Um zu einer Synopse der GN-Einteilungen zu gelangen, sind neben den Primär-, Sekundär- und Tertiärkriterien (Morphologie, Klinik sowie Pathogenese und Ätiologie) auch die verschiedenen Stadien der GN zu berücksichtigen (BOHLE et al. 1969, ROTTER 1965).

Allerdings erscheint es zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich, Stadien und GN-Typen in einem Einteilungsschema einander zuzuordnen, zumal noch immer nicht mit Sicherheit bekannt ist, ob frühe Stadien eines morphologischen GN-Typs später in einen anderen GN-Typ übergehen können.

Die Stadienangaben, noch bei ALLEN (1962), ROTTER (1965), BOHLE et al. (1969), BURKHOLDER and BRADFORD (1969) wesentlicher Bestandteil der Einteilung der GN, fehlen daher in den jüngsten Einteilungsversuchen der GN (HABIB 1970, McCLUSKEY 1970, MAINTZ et al. 1972, THOENES 1973, MOREL-MAROGER et al. 1972). Lediglich die Begriffe "akut" und "chronisch" werden, allerdings mehr in der Bedeutung besonderer Verlaufsformen, allgemein akzeptiert (BOHLE et al. 1976, MICHAEL et al. 1973).

Bei dem Versuch einer synoptischen Einteilung der GN lassen sich 5 Vergleichsgruppen aufstellen:

1) Rein morphologisch orientierte Einteilungsversuche der GN (BERGER et al. 1967, HABIB 1970, CHURG 1970, MOREL-MAROGER et al. 1972, KINCAID-SMITH and HOBBS 1972).

2) Morphologisch - klinische Einteilungsversuche der GN (VOLHARD und FAHR 1914, BELL 1946, McGOVERN 1964, ROTTER 1965, BOHLE et al. 1969, ALLEN 1962, BURKHOLDER and BRADFORD 1969,

REICHEL, BOHLE und SCHELER 1973).

3) Immunologisch - morphologische Einteilungsversuche
(MICHAEL et al. 1973).

4) Morphologische - ätiologische Einteilungsversuche
(THOENES 1973)

5) Immunologisch - ätiologische Einteilungsversuche
(McCLUSKEY 1970, MAINTZ et al. 1972).

Bei diesen 5 Vergleichsgruppen sind jeweils GN-Typen, die gut abgrenzbar bzw. als solche allgemein anerkannt sind, zu unterscheiden von GN-Typen, die als weniger charakteristisch angesehen werden und daher häufig unter andere GN-Typen subsumiert werden:

A) Morphologische GN-Typen, die nach allgemeiner Übereinstimmung gut abgrenzbar sind:

1) Perimembranöse (epi-, extra-, membranöse) GN

2) Membran-proliferative (mesangiokapilläre, mixed membranous and proliferative) GN.

B) Morphologische GN-Typen, deren Existenz bzw. deren Abgrenzungsberechtigung nicht allgemein anerkannt wird:

1) Minimalveränderungen (minimal changes)

2) lobuläre GN

C) Morphologische GN-Typen, deren klinische und prognostische Charakteristik zwar anerkannt ist, deren morphologische Abgrenzung aber nicht eindeutig ist:

Diffuse proliferative GN mit diffuser Halbmondbildung (Typ III nach HABIB).

D) Morphologische GN-Typen, die zunehmend als morphologisch, teilweise auch klinisch abgrenzbare GN-Typen akzeptiert werden:

1) Fokal-segmental sklerosierende GN (focal sclerotic lesion, hyalinose segmentaire et focale, minimal proliferierende interkapilläre GN mit sog. fokaler Sklerose)

2) Fokal-segmental proliferative GN (minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrotisches Syndrom)

E) Morphologische GN-Typen, die morphologisch definiert sind, die aber entweder Übergangsstadien eines anderen morphologischen GN-Typs darstellen oder deren topographisch histologische Charakteristika vereinzelt auch bei anderen morphologischen GN-

Typen vorkommen:

1) exsudative GN

2) nekrotisierende GN

3) chronisch-sklerosierende diffuse GN

F) GN-Typen, deren Eigenständigkeit noch nicht hinreichend gesichert ist, und die nur mit einer besonderen Methode diagnostizierbar sind:

1) IgA-IgG-Nephropathie (BERGER)

2) GN characterized by dense deposits within the glomerular basement membrane (MOREL-MAROGER et al. 1972) = GN proliférative avec dépôts denses au sein des basales du rein (BERGER et al. 1967).

3) GN-Typen, denen mit Sicherheit eine unterschiedliche Ätiologie zugrunde liegt, die jedoch morphologisch nicht weiter differenzierbar sind: diffuse mesangial-proliferative GN.

H) GN-Typen mit unterschiedlichen morphologischen Kriterien bei bekannten Grundkrankheiten, z. B. bei Erythematodes, Periarteritis nodosa, Wegenerscher Granulomatose, anaphylaktoider Purpura, Malaria.

Um die verschiedenen Einteilungsversuche der GN vergleichen zu können, ist zunächst zu untersuchen, inwieweit die oben beschriebenen GN-Typen durch die einzelnen Autoren anderweitig beurteilt werden. Folgende morphologische GN-Typen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt differenzierbar sind, wurden teilweise anderen GN-Typen zugerechnet:

1) Die diffuse nekrotisierende GN wurde zusammen mit der intra- und extrakapillär proliferativen GN als subakute (ROTTER 1965) bzw. rasch progressive GN (MICHAEL et al. 1973, MAINTZ et al. 1972) zusammengefaßt.

2) Die diffuse exsudative GN (ALLEN 1962) wird teilweise auch unter dem Begriff "akute Poststreptokokken-GN" oder "akute postinfektiöse GN" miteingefaßt (ROTTER 1965, McCLUSKEY 1970, MICHAEL et al. 1973). Eine klare Trennung zwischen der akuten Poststreptokokken-GN und einer exsudativen GN ohne entsprechenden Infekt in der Anamnese erfolgt nur bei REICHEL, BOHLE und SCHLEIER 1973.

3) Unter der intra- und extrakapillären proliferativen GN wird von den meisten Autoren wohl nur der Typ III der GN endo- et extracapillaire nach HABIB verstanden (REICHEL, BOHLE und SCHELDER 1973, MOREL-MAROGER et al. 1972, KINCAID-SMITH and HOBBS 1972, THOENES 1973), während CHURG et al. (1970) darunter wahrscheinlich auch noch Typ II nach HABIB erfassen.

4) Am größten sind die Diskrepanzen bei der Klassifikation der diffusen mesangial-proliferativen GN. Angesichts der großen Variabilität hinsichtlich Prognose, Verlauf und Symptomatik sowie Pathogenese und Ätiologie im Vergleich zu anderen GN-Typen handelt es sich bei diesem morphologischen GN-Typ vermutlich um ein Sammelbecken heterogener GN-Typen.

Eine Unterteilung dieses großen Formenkreises wurde nach 3 verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen:

a) topographische Charakteristika des Haupt-Kriteriums (Mesangium zell-Proliferation): stalk proliferative (BURKHOLDER and BRADFORD 1969), axial-proliferative GN (ROTTER 1965).

b) zusätzliche histologische Charakteristika: "mit Exsudation", mit fokaler Halbmondbildung, sklerosierend (ALLEN 1962, McCLUSKEY 1970).

c) besondere klinische Verlaufsformen: hämorrhagisch (ALLEN 1962) chronisch latent (ROTTER 1965), progressive proliferative GN (BURKHOLDER and BRADFORD 1969).

Die genannten morphologischen Unterkriterien sind nur bei einem Teil der Glomerula nachweisbar. Studien, die sich auf diese morphologischen Unterkriterien stützen, sind schwer vergleichbar, da nur statistische Angaben über die Häufigkeit der Unterkriterien möglich sind.

Besondere Verlaufsformen abzugrenzen, ist deshalb besonders problematisch, da gerade die diffuse mesangial-proliferative GN häufiger als andere GN-Typen im Verlauf und der Prognose durch sekundäre Gefäßveränderungen bestimmt wird (FISCHBACH 1976).

Zusätzliche histologische Methoden, wie beispielsweise die Immunfluoreszenzmikroskopie, zur Unterteilung der diffusen mesangial-proliferativen GN heranzuziehen, ist ineffektiv angesichts der im Vergleich zu anderen GN-Typen besonders großen Diskrepanz zwischen Immunhistologie und Lichtmikroskopie (G.H. THOENES 1973).

5) Die diffuse proliferativ-sklerosierende GN sieht man licht-optisch in fortgeschrittenen Stadien einer diffusen mesangial-proliferativen GN. Im Gegensatz zu den anderen oben genannten morphologischen Unterkriterien der diffusen mesangial-proliferativen GN ist die diffuse Sklerosierung ein stets klar erkennbares morphologisches Charakteristikum, dessen Bedeutung allerdings durch häufiges Vorkommen in fortgeschrittenen Stadien zur Differenzierung der proliferativen GN-Formen eingeschränkt wird.

Gelegentlich wird in den Einteilungsversuchen der GN nicht zum Ausdruck gebracht, daß bei der diffusen sklerosierenden GN mit der Sklerosierung auch stets eine deutliche Mesangiumzell-Proliferation verbunden ist (ALLEN 1962, McCLUSKEY 1970). Ob es daneben auch eine primär sklerosierende diffuse GN gibt, ist nicht mit Sicherheit bekannt.

6) Von einigen Autoren wird die fokal-segmental sklerosierende GN offensichtlich zu den chronisch sklerosierenden GN-Typen gezählt (ALLEN 1962, ROTTER 1965, BOHLE et al. 1969, McCLUSKEY 1970, MICHAEL et al. 1973). Auf Grund morphologischer und klinischer Besonderheiten sollte jedoch die fokal-segmental sklerosierende GN mit minimaler Zellproliferation streng getrennt werden von der diffusen mesangial-proliferativen sklerosierenden GN.

7) Allgemein durchgesetzt hat sich die besondere Abgrenzung der membranoproliferativen GN.

Von einigen Autoren wird aus diesem GN-Typ ein elektronenoptisch besonders definierter Typ ausgegliedert, der durch dichte Depots in der Basalmembran charakterisiert ist (MOREL-MAROGER et al. 1972, KINCAID-SMITH and HOBBS 1972, BERGER et al. 1967, ZOLLINGER et al. 1973).

Andere Autoren untergliedern die membranoproliferative GN nach lichtmikroskopischen Kriterien in eine einfache und eine lobuläre Variante (HABIB 1970, BOHLE et al. 1976, THOENES 1973).

Ob eine eigenständige "echte lobuläre GN" (REICHEL, BOHLE und SCHELER 1973) existiert, ist noch nicht hinreichend gesichert.

8) Noch weitgehend ungeklärt ist die Stellung eines GN-Typs, der mit "Minimalveränderungen" (minimal changes, früher auch als "Lipoidnephrose" bezeichnet) umschrieben wird (MOREL-MAROGER et al. 1972, THOENES 1973, CHURG et al. 1970, KINCAID-SMITH and

HOBBS 1972). Bei den Einteilungsversuchen der GN, die die fokal-segmental proliferative GN nicht eigens aufführen, dürften unter den Fällen von Minimalveränderungen einige Fälle von fokal-segmental proliferativer GN enthalten sein, darunter auch die IgA-IgG-Nephropathie (BERGER et al. 1967, MICHAEL et al. 1973, McGOVERN 1964, ROTTER 1965). Von einigen Autoren wurde zeitweise die sog. Lipoidnephrose (= minimal changes) gleichgesetzt mit einer akuten perimembranösen GN (WEHNER et al. 1971).

Ob Minimalveränderungen, die auch ohne nephrotisches Syndrom vorkommen (BOHLE et al. 1974), später in eine fokal-segmental proliferative GN übergehen können, ist nicht bekannt.

9) Morphologisch klar definiert ist die perimembranöse (epi-, extra-, membranöse) GN. Lediglich bei den Einteilungen, die den GN-Typ der membranoproliferativen GN nicht berücksichtigen, könnte die Abgrenzung ohne Anwendung von Spezialfärbungen wie der Silbermethenamin-Färbung am Semidünnschnitt oder der Elektronen- und Immunfluoreszenzmikroskopie schwierig sein. In diesem Fall ist für die Abgrenzung der perimembranösen von der membranoproliferativen GN neben der Beurteilung der Mesangiumzell-Proliferation die genaue Untersuchung der glomerulären Basalmembran entscheidend.

Nur von wenigen Autoren wurde der Versuch unternommen, bei der Klassifizierung der GN neben der Morphologie als weiteres Kriterium die Immunologie heranzuziehen (MICHAEL et al. 1973, McCLUSKEY 1970, MAINTZ et al. 1972). Die Schwierigkeiten, effektive morphologisch-immunologisch-ätiologische Einteilungen zu erarbeiten, stehen in Zusammenhang mit dem auch experimentell demonstrierten Phänomen (McCLUSKEY and VASSALLI 1969, DIXON et al. 1971), daß morphologisch und wahrscheinlich auch ätiologisch einheitliche GN-Typen sowohl unter dem Pathomechanismus der Anti-Basalmembran-GN wie dem der Immunkomplex-GN verlaufen können. Diese Beziehung läßt sich am Beispiel der GN bei Erythematodes aufzeigen (GINZLER et al. 1974, KOFFLER et al. 1967), die meist als Immunkomplex-GN, gelegentlich aber auch als Anti-Basalmembran-GN auftreten kann.

Bei den vorstehend aufgeführten und als GN-Typen bezeichneten Krankheitsbildern ist eine immunologische Pathogenese als sicher anzunehmen oder sehr wahrscheinlich. Nicht unter die Glomerulonephritiden gezählt werden sollten folgende Krankheitsbilder:

- 1) Glomerulum-Veränderungen, bei denen eine immunologische Pathogenese auszuschließen ist, wie beispielsweise die embolische Herdnephritis (Typ Löhlein) (REICHEL, BOHLE und SCHELER 1973).
- 2) Glomerulum-Veränderungen bei bekannten Grundkrankheiten, die morphologisch den Glomerulum-Veränderungen bei den oben genannten GN-Typen sehr ähnlich sind, werden in der Literatur häufig als Glomerulonephritiden bezeichnet.

Unseres Erachtens sollten jedoch die Glomerulumveränderungen bei bekannten Grundkrankheiten, auch wenn sie obligatorisch für die jeweilige Grundkrankheit sind, nicht zu den Glomerulonephritiden im engeren Sinne aus folgenden Gründen gezählt werden:

- 1) Die Glomerulumveränderungen kommen nicht in allen Fällen der definierten Grundkrankheiten vor.
- 2) Der klinische Verlauf und die Prognose der Grundkrankheit ist oft nicht in erster Linie von der Nierenbeteiligung abhängig.
- 3) Mit der Einordnung der Glomerulumveränderungen bei verschiedenen Grundkrankheiten mit fakultativer Nierenbeteiligung unter die genannten morphologischen GN-Typen werden bekannte nosologische Entitäten mit bisher nicht definierten anderen Entitäten zusammengefaßt. Mit einer Einteilung der Glomerulonephritiden sollten nach Möglichkeit jedoch eigenständige nosologische Entitäten klar abgegrenzt werden.
- 4) Teilweise sind die glomerulären Veränderungen bei bekannten Grundkrankheiten (z. B. bei Wegenerscher Granulomatose, anaphylaktoider Purpura, Periarteriitis nodosa) den oben genannten GN-Formen zwar zu einem bestimmten Zeitpunkt morphologisch ähnlich, unterscheiden sich jedoch nach histologischem Verlauf und Pathogenese wesentlich von den genannten GN-Formen. Beispielsweise sind rein morphologisch zeitweise die glomerulären Veränderungen bei einer ausgeheilten anaphylaktoiden Purpura nicht zu unterscheiden von einer aktiven fokal-segmental sklerosierenden GN.

Aus diesen Gründen werden die Glomerulum-Veränderungen bei Grundkrankheiten in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Die meisten Untersuchungen, auf denen die genannten Einteilungsversuche der GN basieren, orientieren sich morphologisch an der Auswertung von Nierenbiopsien (JENNINGS and EARLE 1961, HUTT and SOMMERS 1963, DODGE et al. 1968, MOREL-MAROGER et al. 1972, HABIB 1970, KINCAID-SMITH and HOBBS 1972, CHAPTAL et al. 1967, BERG and BILLAND 1967, BURKHOLDER and BRADFORD 1969, DUCROT et al. 1969, LEWY et al. 1971 u. a.). Die Methode der perkutanen Nierenbiopsie (BRUN and RAASCHOU 1958) hat wesentlich zu den Erkenntnissen der Glomerulonephritis-Forschung in den letzten fünfzehn Jahren beigetragen. Die Nierenbiopsie bietet als Vorteile:

- 1) Glomerulonephritiden sind bereits in frühen Stadien zu erfassen;
- 2) Es besteht die Möglichkeit zur Verlaufsbeurteilung durch wiederholte Kontrollen;
- 3) und die Möglichkeit zur Beurteilung des Aktivitätsgrades einer GN;
- 4) Korrelationen zwischen histologischem und klinischem Befund können aufgezeigt werden (BUCHBORN et al. 1969, BÜCKLE et al. 1971, KARK et al. 1958, KETTLER et al. 1972, SARRE 1972, WEHNER 1970, ZOLLINGER 1973).

Die postmortale Nieren-Diagnostik stützt sich wie die intravitale Diagnostik auf die Morphologie. Beide Methoden beruhen auf einer deskriptiven Einteilung. Im Vergleich zu morphologisch-klinischen Untersuchungen von GN-Fällen, die sich im morphologischen Teil auf die Auswertung von Nierenbiopsien stützen, sind Arbeiten über GN-Fälle, die auch Autopsiematerial berücksichtigen, selten und liegen teilweise schon länger zurück. (JONES 1957, ZINGG 1960, SARRE et al. 1971).

Gegenüber der intravitalem Nierendiagnostik weist die postmortale Nierendiagnostik bei der Beurteilung von GN-Fällen folgende Vorteile auf:

- 1) die Überschaubarkeit großer Teile der erkrankten Niere

- 2) genauere Erfassung zusätzlicher von der GN unabhängiger morphologischer Nierenveränderungen
- 3) akzidentelle Erfassung klinisch stumm verlaufener GN-Fälle
- 4) die Möglichkeit zur retrospektiven Korrelierung von klinischem und histologischem Verlauf
- 5) genauere Hinweise auf die Langzeitprognose der einzelnen GN-Typen.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, wieweit eine postmortale Glomerulonephritis-Diagnostik möglich bzw. zuverlässig ist und ob bei den Glomerulonephritis-Typen charakteristische Korrelationen zur klinischen Symptomatik und zu weiteren anatomischen Befunden nachweisbar sind.

Die Klassifizierung der GN-Typen haben wir primär nach den licht-optisch erkennbaren wesentlichen Veränderungen der Glomerulumstrukturen vorgenommen. Sekundär haben wir versucht, diese deskriptiv unterschiedenen GN-Typen den bekanntesten synonymen GN-Bezeichnungen in der Literatur zuzuordnen. Bei der Auswahl der Synonyma folgten wir der Zusammenstellung von ZOLLINGER und MIHATSCH (Tab.1).

Eine Übersicht über die bis zum Jahre 1975 erschienene GN-Literatur (Anhang zu dieser Arbeit) bildete die Grundlage für unsere Untersuchungen.

Tabelle 2: Synonyma der GN-Typen (nach ZOLLINGER und MIHATSCH 1978)

Table 13.2. Comparison of classification of glomerulonephritis (for further synonyms see appropriate chapters)							
Zollinger/ Mihatsch	Bohle [159a, 163a]	Thoenes [1611]	Habib [620, 624]	Hamburger [654]	Cameron [242a]	Churg and Duffy [277]	Kincaid-Smith [840a]
Endothelio- mesangial GN (For further subdivisions see text)	Exudative GN — Endocapillary (acute) GN (post- streptococcal type) — Mesangio- proliferative GN — without crescents — with focal epithelial crescents —	Exudative GN — Exudative or exudative and prolifer- ative GN (acute) — Mesangial (endocapillary) proliferative GN — Proliferative sclerosing GN Intra- and extracapillary proliferative GN	Pure mesangial proliferative GN with or without exudation (purely endo- capillary GN) — Mesangial proliferative GN with focal crescents (endo- and extracapillary GN with focal crescents)	Proliferative GN (endo-/inter- capillary prolifer- ation) —	Pro- liferative- exudative GN — Pro- liferative mesangial GN —	— Acute diffuse proliferative and exu- dative GN — Incompletely resolved ("latent") GN (chronic early GN) (with crescents) —	Endocapillary proliferative/ exudative GN — Endocapillary GN — Mesangial pro- liferative GN —
Membrano- proliferative GN	Membrano- proliferative GN — simple form — lobular variant	Membrano- proliferative and lobular GN	Membrano- proliferative GN — pure — lobular — with cres- cents	Membrano- prolifer- ative/ lobular GN	Pro- liferative mesangio- capillary GN	Chronic early mesangio- capillary/ lobular GN	Mesangio- capillary (membrano- prolifer- ative) GN
Intra- membranous GN				Dense deposit disease			Mesangio- capillary GN with dense de- posits in BM
Epi- membranous GN	Peri- (extra-/ epi-) membranous GN	(Peri-) membranous GN	Extra- membranous GN Membranous GN (late stage)	Extra- membranous deposit disease	Mem- branous (epimem- branous) nephro- pathy	Membranous nephropathy	Membranous GN
Extracapillary accentuated GN >50% cres- cents	Mesangio- proliferative GN with diffuse epithelial crescents (rapid progress)	Intra- and extracapillary proliferative GN (rapidly progressing)	Mesangial proliferative GN with focal/diffuse crescents (endo- and extracapillary GN with focal/diffuse crescents)	Malignant GN	Proliferative GN with extensive crescents	Rapidly progressive (extracapil- lary) GN	Proliferative GN with epithelial crescents

Material und Methodik

Material:

Bei der Durchführung von 12.041 Sektionen im Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg in den Jahren 1968 - 1981 wurde besonders auf die Fälle geachtet, bei denen klinisch eine Glomerulonephritis bzw. eine akute oder chronische Niereninsuffizienz bekannt war oder bei denen die Sektion den Befund von auffällig großen oder kleinen Nieren ergab.

Fälle mit makroskopisch eindeutiger Pyelonephritis wurden nicht berücksichtigt.

Bei der histologischen Begutachtung der Nieren wurden Fälle mit Glomerulonephritis bei verschiedenen Grundkrankheiten (z. B. Purpura Schoenlein-Henoch, Erythematodes, Goodpasture-Syndrom, Wegener-Granulomatose) ausgesondert, desgleichen Fälle mit Nephrosklerose, mit diabetischer oder hepatischer Glomerulopathie.

Es verblieben 263 Fälle mit histologischem Verdacht auf das Vorliegen einer GN. Von diesen konnten 101 Fälle aus den nachstehend aufgeführten Gründen für eine histologische Klassifizierung des GN-Typs nicht verwertet werden:

mangelhafte histologische Technik (Schrumpfungsprozesse der Glomerula)	15 Fälle
fortgeschrittene postmortale Autolyse	36 Fälle
fortgeschrittene Schrumpfnieren (sog. kontrakte Nieren)	<u>50 Fälle</u>
	101 Fälle

Für die Klassifizierung des GN-Typs standen somit 162 Fälle zur Verfügung.

Methodik:

Die histologische Verarbeitung erfolgte nach der Paraffineinbettungsmethodik. Die Gewebsschnitte aus beiden Nieren wurden mit

HE, nach van Gieson und mit der PAS-Methodik gefärbt. Versuche mit der Silber-Methenamin-Färbung ertrachten wegen der mehr oder minder vorhandenen postmortalen Membran-Veränderungen kein verwertbares Resultat, so daß auf die generelle Anwendung dieser Färbung verzichtet wurde. Diese Färbung erlaubt besonders die Beurteilung von "humps" auf der Außenseite der Basalmembran und die Unterscheidung der Lokalisation dieser Ablagerungen. Die Herstellung von Semidünnschnittpräparaten war aus technischen Gründen nicht möglich.

Histologische Beurteilung

Die Typisierung der GN erfolgte nur dann, wenn in dem Schnittpräparat einer Niere (rechts oder links) mindestens 10 Glomerula eindeutig zu beurteilen waren.

Da durch die postmortalen Vorgänge Verquellungen der Glomerulummembranen auftreten, war eine Abgrenzung von "minimal changes" nicht möglich.

Bei der Beurteilung von verödeten Glomerula unterscheiden THOERES und RUMPELT zwischen einer "Fibrose" des äußeren Kapselblattes sowie einer "Sklerose" und "Hyalinose" der Glomerulumschlingen. Die von uns angewendeten Färbemethoden erlauben keine sichere Differenzierung zwischen Sklerose und Hyalinose. Bei einem Teil unserer Fälle mit "Sklerose" kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß zusätzlich eine Hyalinose bestanden hat.

Für die Beurteilung der Glomerulumveränderungen erwies sich nur die PAS-Färbung als brauchbar.

Bei der histologischen Untersuchung wurden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

Glomerula:

- 1) Größe
- 2) Membran der Bowman'schen Kapsel
- 3) Weite und Inhalt des Kapselraums
- 4) Verhalten des visceralen Epithels
- 5) Form und Lumenweite der Schlingen
- 6) Beschaffenheit der Schlingenmembranen
- 7) Verhalten des Endothels
- 8) Verhalten der Mesangialzellen und -Substanz

Tubuli: Weite, Inhalt, Epithel

Interstitium: entzündliche Reaktionen

Gefäße: Intimafibrose; Hyalinose

Kriterien für die histologische Klassifizierung der GN-Typen

Die Klassifizierung erfolgte prinzipiell nach den Glomerulum-Veränderungen. Befunde an den Tubuli und am Interstitium wurden nur sekundär berücksichtigt. Bei der subtilen Analyse der Glomerulum-Alterationen wurden die folgenden Gesichtspunkte beachtet:

- patho-histologischer Reaktionstypus,
- Betroffene Strukturelemente des Glomerulums,
- Stadien des patho-histologischen Prozesses,
- Stadienverteilung auf die einzelnen Glomerula,
- Lokalisation des patho-histologischen Prozesses im einzelnen Glomerulum,
- Anzahl der betroffenen Glomerula.

In der Literatur werden für gleiche Glomerulumveränderungen unterschiedliche Begriffe benutzt, die eine Verständigung erschweren. Es ist daher notwendig, eine Übersicht über die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Definitionen zu geben.

Patho-histologische Reaktionstypen der GN

Wie bei allen Gewebsreaktionen lassen sich auch an den Glomerula bestimmte histologische Reaktionstypen nach den Grundbegriffen der allgemeinen Pathologie unterscheiden.

Die Nekrose führt zum Strukturverlust aller Strukturelemente einzelner Glomerulumschlingen oder des gesamten (globalen) Schlingenkonvoluts.

Als Exsudation wird ein reichlicher Gehalt von neutrophilen Leukozyten in den erweiterten Glomerulumschlingen bezeichnet.

Die Proliferation manifestiert sich in einer (Schwellung und) Vermehrung der zelligen Elemente des Glomerulums.

Unter Sklerose versteht THOENES die Zunahme der nicht-fibrillären Substanz im Mesangium und in der subepithelialen Lamina rara der Basalmembranen der Glomerulumschlingen.

Als Hyalinose bezeichnet THOENES die tropfige oder diffuse Einlagerung einer homogenen Substanz in die Mesangialmatrix bzw. in die Schlingenbasalmembran.

Betroffene Strukturelemente des Glomerulums

Von der glomerulonephritischen Alteration können alle, mehrere oder nur einzelne Strukturelemente des Glomerulums betroffen sein.

Grundsätzlich ist zwischen dem Befall des visceralen Schlingenkonvoluts und des parietalen Blatts der Bowman'schen Kapsel zu unterscheiden. Daraus ergibt sich zunächst die Abgrenzung einer intrakapillären GN.

Unter der intrakapillären Strukturkomponente des Glomerulum versteht THOENES die Gesamtstruktur des Schlingenkonvoluts:

Mesangiumzellen mit Mesangialsubstanz, Endothel, dreischichtige Basalmembran und viscerales Epithellager.

Mesangiumzellen, Mesangialsubstanz und Endothel faßt THOENES zur endokapillären Strukturkomponente zusammen.

Auf dieser Basis und unter Berücksichtigung der allgemein-pathologischen Glomerulum-Alterationstypen lassen sich die folgenden patho-histologischen Grundtypen der GN unterscheiden:

Endokapilläre GN, charakterisiert durch eine kombinierte Schwellung und Vermehrung der Mesangium- und Endothelzellen in Verbindung mit einer mehr oder weniger deutlichen Vermehrung der Mesangialsubstanz;

Mesangiale GN im Sinne einer ausschließlichen oder Überwiegenden Reaktion der Mesangiumzellen ohne oder mit Vermehrung der Mesangialmatrix;

Membranöse GN, definiert durch eine frühzeitige Verdickung der subepithelialen Lamina rara und der Lamina densa (= mittlere Schicht) der Schlingenmembran. Da sich diese Reaktion immer mit dem histologischen Reaktionstypus der mesangialen GN kombiniert, spricht man allgemein von einer membrano-proliferativen GN. Da die Zellproliferation im Mesangium nur minimal sein kann, benutzen wir in dieser Arbeit die Bezeichnung membranös-mesangiale GN;

Perimembranöse GN, charakterisiert durch die Einlagerung von hyalinem Material in die subepitheliale Lamina rara (= äußere Schicht) der Basalmembran in Verbindung mit charakteristischen Veränderungen des visceralen Kapselepitheils.

Eine rein extrakapilläre GN existiert nicht, denn das parietale Epithel der Bowman'schen Kapsel zeigt keine eigenständige GN-Reaktion. Es reagiert nur fakultativ in Kombination mit den intrakapillären GN-Reaktionen. Von der intrakapillären GN ist somit nur eine extra-intrakapilläre GN abzugrenzen. Die extrakapilläre Reaktion manifestiert sich in einer Schwellung und intrakapsulären

Vermehrung von Zellen mit Ausbildung einer amorphen Zwischensubstanz. Diese wird im weiteren Verlauf unter Schwund der Zellen durch fibrilläres Gewebe ersetzt. Auch die Basalmembran des parietalen Epithelblattes verdickt sich fibrillär (= Fibrose nach THOENES).

Die Zuordnung zum intra-extrakapillären GN-Typ erfolgte, wenn wenigstens 50 % der (noch) nicht verödeten Glomerula eine deutliche zelluläre oder fibrozelluläre Proliferation des parietalen Blatts der Bowman'schen Kapsel zeigten.

Fälle mit einer geringeren Proliferationsbeteiligung des äußeren Kapselblatts wurden nach THOENES als "intrakapilläre GN mit extrazellulärer Komponente" klassifiziert. Bei diesen Formen findet sich die "extrazelluläre Komponente" nicht an allen, sondern nur an einem Teil der Glomerula und häufig nur in Teilabschnitten der Kapsel. Die Mitreaktion der parietalen Kapsel wird daher im Schrifttum auch als fokale bzw. segmentale Kapselreaktion (= fokale Halbmondbildung) bezeichnet.

Histologische Subklassifikation der intrakapillären GN-Typen

Innerhalb der oben angeführten GN-Typen erfolgte eine Subklassifikation nach den folgenden Kriterien:

Die Verteilung der entzündlichen Reaktionen im Glomerulum ergab die Subklassifizierung in einen (überwiegend) globalen oder einen axialen Subtypus. Beim globalen Subtyp betreffen die Reaktionen das Schlingenkonvolut disseminiert; beim axialen Subtyp führen die entzündlichen Veränderungen zu einer deutlichen Darstellung des Mesangialgerüsts. Der lobuläre GN-Typ ist eine Variante des axialen Subtypus.

Ein weiteres Kriterium war das Verhältnis zwischen der Vermehrung der Mesangialsubstanz und der Mesangialkerne. Bei einem, der normalen Glomerulumstruktur angepaßten Matrix-Zellen-Verhältnis sprechen wir von einem proliferativ-sklerosierenden Subtypus.

Überwiegt deutlich die Matrixvermehrung gegenüber der Mesangiumzell-Vermehrung, resultiert ein (primär) sklerosierender Subtypus. Der proliferative Subtypus ist dadurch charakterisiert, daß ein Mißverhältnis besteht zwischen der deutlichen Kernvermehrung im Mesangium und der nicht vorhandenen oder nur

geringfügigen Vermehrung der mesangialen Matrix.

Differenzierung von diffuser und fokaler GN

Wenn mehr als 80 % aller Glomerula von entzündlichen Reaktionen befallen sind, besteht eine diffuse GN. Der Begriff ist identisch mit der generalisierten GN im anglo-amerikanischen Schrifttum. Wenn weniger als 80 %, mitunter nur 20 % aller Glomerula betroffen sind, besteht eine fokale GN. Diese ist fast immer zusätzlich dadurch charakterisiert, daß in den befallenen Glomerula nur einzelne Segmente betroffen sind; daraus resultiert der Typus der fokal-segmentalen GN.

Wenn bei einer diffusen GN die entzündlichen Reaktionen im einzelnen Läpchen stärkergradig entwickelt sind als im anderen, sprechen wir in Anlehnung an THOENES von einer segmentalen Akzentuierung.

Histologische Stadieneinteilung der GN-Typen

Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich, daß zwischen den klinischen, zeitlich orientierten Verlaufsstadien einerseits und dem histologischen Stadienverlauf am einzelnen Glomerulum unterschieden werden muß. Die Stadieneinteilung der Glomerulumveränderungen wurde in folgender Weise durchgeführt:

Im Stadium I sind die entzündlichen Reaktionen des Mesangiums und der Schlingen nur geringgradig entwickelt. Die segmentale Glomerulumstruktur ist erhalten, die Schlingen sind offen. Reaktionen des äußeren Kapselblatts fehlen.

Im Stadium II sind die Reaktionen deutlich ausgeprägt. Es besteht ein Schlingenkollaps oder eine Schlingeneinengung in einzelnen Segmenten. Synechien zwischen den Schlingen und geringe fibro-zelluläre Reaktionen des äußeren Kapselblattes können vorhanden sein.

Das Stadium III ist durch einen fortgeschrittenen Umbau der Glomerulumstruktur charakterisiert. Der Grundtyp der GN ist fast immer eindeutig erkennbar. Die Schlingen sind häufig miteinander verklebt, ihr Lumen ist stark eingeeengt, z. T. verödet. Wenn Kapselreaktionen vorhanden sind, überwiegt die zellfreie Sklerosierung.

Das Stadium IV entspricht einer totalen Verödung mit Schrum-

pfung der Glomerula, welche meist von einer breiten sklerotisierten Kapsel umschlossen sind. Der zugrundeliegende GN-Typus läßt sich nicht mehr erkennen.

Differenzierung von isomorpher und anisomorpher GN

Die Glomerula können einerseits gleiche histologische Stadien des betreffenden GN-Typus aufweisen. Wir sprechen dann von einem isomorphen Subtypus.

Andererseits können die Glomerula regellos unterschiedliche histologische Stadien des GN-Typus zeigen, so daß ein anisomorpher Subtypus resultiert.

Im allgemeinen dürfte der isomorphe Subtypus mit einem raschen klinischen Verlauf der GN korreliert sein, während der anisomorphe Subtypus der klinischen chronischen Verlaufsform entspricht.

Kriterien von GN-Rezidiven

Ein Rezidiv diagnostizieren wir, wenn einerseits total verödete geschrumpfte Glomerula in deutlicher Anzahl vorhanden sind, und andererseits die übrigen Glomerula weniger fortgeschrittene Stadien ohne "fließende" Übergänge zum Stadium IV zeigen. Selbstverständlich muß ausgeschlossen werden, daß die Verödung der Glomerula gefäßbedingt ist. Das Rezidiv kann dem isomorphen oder anisomorphen Subtypus entsprechen.

Auswertung der Sektionsprotokolle

Aus den Sektionsprotokollen wurden Angaben über Alter und Geschlecht, Hauptleiden und Todesursache, Gewicht von Herz und Nieren entnommen.

Auswertung der Krankengeschichten

Aus den Krankengeschichten wurden Angaben über Initialsymptome, über Vorliegen und Verlauf von Proteinurie, Hämaturie, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum, Titeränderung des C 3-Komplement im Serum, Antistreptolysintiter sowie über Elektrolytverschiebungen im Blut erfasst. Besonders geachtet wurde auf die klinische Verlaufsauer, Symptome bei Nierenerkrankungen, wesentliche interkurrente Erkrankungen, insbesondere degenera-

tive Gefäßerkrankungen, Vorkommen von Diabetes mellitus und Alkoholismus. Angaben über Hypertonie und Anämie bei Hämoglobinwerten unter 11 g% wurden vermerkt. Berücksichtigt wurde die Therapie nur insoweit, als eine Peritoneal- bzw. Hämodialyse erforderlich wurde und/oder eine medikamentöse Therapie der bekannten Glomerulonephritis mit Corticoiden und/oder Cytostatica durchgeführt wurde.

Aufgliederung der GN-Fälle

Aufgrund von vier aufeinanderfolgenden Klassifizierungs-Versuchen wurde zunächst die folgende Aufteilung der 162 GN-Fälle vorgenommen:

1) Fälle mit den für einen blutig definierten GN-Typ charakteristischen Glomerulumveränderungen wurden entsprechend klassifiziert.

2) Fälle mit einer kombinierten Veränderung des Mesangiums und der Basalmembranen der Glomerulumschlingen wurden zu einer Sammelgruppe mit der Bezeichnung "membranös-mesangiale" GN zusammengefaßt und im Ergebnis-Teil der Arbeit nach der Art und Anordnung der Mesangium-Veränderungen und ihrer iso- oder anisomorphen Verlaufsform subtypisiert.

In einem abschließenden Klassifizierungsversuch wurden bei der Sammelgruppe der "membranös-mesangialen" GN die folgenden drei Typen der Basalmembranverbreiterung erarbeitet:

BM-Typ = Basalmembranverbreiterung durch Mesangialisation

BDS-Typ = Basalmembranverbreiterung durch diskontinuierliche Einlagerung eines PAS-roten Materials (= Sklerose);

BKS-Typ = Basalmembranen mit kontinuierlicher Sklerose.

Die eingehende Beschreibung und differentialdiagnostische Bewertung dieser Basalmembrantypen und die sich daraus ergebende

3) Aufgliederung der Sammelgruppe der membranös-mesangialen GN wird aus Gründen der Übersichtlichkeit im Abschnitt Diskussion berücksichtigt.

Abbildungen:

Alle mikroskopischen Aufnahmen werden identisch mit den folgenden Vergrößerungen wiedergegeben: Übersichtsaufnahmen - 165fache Vergrößerung; Detailaufnahmen - 650fache Vergrößerung.

Ergebnisse

I. Vorbemerkung zur Auswertung der Krankengeschichten.

Von den histologisch auswertbaren 162 Fällen standen nur in 145 Fällen Krankengeschichten zur Verfügung. Diese ließen sich nur mit beträchtlichen Einschränkungen hinsichtlich der klinisch-symptomatischen Parameter auswerten. Dafür sind die folgenden Gründe anzuführen:

- 1) Auf Grund der sehr unterschiedlichen Symptomatik, unter der eine GN verlaufen kann, wurden die Patienten in verschiedenen Fachkliniken behandelt, die naturgemäß auf verschiedene diagnostische Aspekte den Schwerpunkt legen.
- 2) Die Nierenerkrankung wurde nur bei 103 Fällen klinisch diagnostiziert, davon 18mal als "Pyelonephritis", 30mal nicht und nur 55mal als GN klassifiziert. Es ist daher verständlich, daß in vielen Fällen nicht speziell auf anamnestische Anhaltspunkte oder klinische Symptome für das Bestehen einer GN untersucht wurde.
- 3) In zahlreichen Fällen verstarben Patienten, die unter gravierender Symptomatik als Notfall eingeliefert wurden, ohne daß die bestehende GN bekannt gewesen wäre, bereits kurz nach der Aufnahme, so daß teilweise auch nicht mehr die einfachsten Laborparameter untersucht werden konnten.
- 4) Auch bei klinisch manifesten GN-Fällen wurden die für die Pathogenese und den klinischen Verlauf wichtigen Parameter (z. B. Serum-Complementspiegel-Bestimmungen) meist nicht berücksichtigt.

II. Abgrenzung der GN-Typen von anderen Glomerulopathien

Voraussetzung für die histologische Erkennung einer GN ist zunächst die Abgrenzung von postmortalen Veränderungen sowie der diabetischen und der hepatischen bzw. alkoholtoxischen Glomerulosklerose. Gut erhaltene normale Glomerula (Abb.1) zeigen bei der PAS-Färbung einen leicht welligen Verlauf der schmalen, kaum angefärbten Schlingenbasalmembranen und eine nur gering entwickelte, herdförmig minimal verbreiterte, rötlich gefärbte Mesangialsubstanz. In dieser liegen verstreut einzelne Mesangialzellkerne.

Eine herdförmige Verbreiterung der Mesangialsubstanz mit Ansammlung von 3-4 Mesangiumzellkernen erinnert an die sog. minimal changes in Nierenbiopsien. Doch tritt dieser Befund in Autopsie-Nieren relativ häufig auf, insbesondere bei Infektionen, Sepsis

und protrahiertem Schock (Abb.2). Diese Veränderungen sind pathogenetisch sicherlich anders zu bewerten als die minimal changes in der Nierenbiopsie und gehören somit nicht in den Formenkreis der GN. Die postmortale Diagnose von minimal changes i.e.S. ist somit nicht möglich.

Starkegradige postmortale Veränderungen manifestieren sich in einer Strukturverwaschenheit der Glomerula. Die Kernfärbung ist undeutlich oder negativ. Die Mesangialsubstanz ist unscharf begrenzt, ödematös-streifig, bei der PAS-Färbung nur schwach rötlich angefärbt. Die Schlingenmembranen ergeben gleichen Befund. Auch bei Fällen, in denen eine deutliche Vermehrung der Mesangialsubstanz (Abb.3) für eine Glomerulosklerose oder eine GN sprechen könnte, muß auf eine differentialdiagnostische Bewertung verzichtet werden. Bei der diabetischen Glomerulosklerose (Abb.4) finden sich im wesentlichen: feinstreifige Verbreiterung der Mesangialsubstanz ohne deutliche Zellvermehrung sowie geringe homogene Verdickung der Basalmembranen. Die Mesangialsubstanz kann "Knötchen" bilden (noduläre Sklerose), in deren Peripherie vermehrte Mesangiumzellen liegen. Eine Einlagerung von homogenem tropfigem Fibrinoidmaterial, welches sich bei der van-Gieson-Färbung gelblich anfärbt, kann auch in den Basalmembranen auftreten und soll für eine diabetische Glomerulosklerose typisch aber nicht pathognomonisch sein (ZOLLINGER und MIHATSCHE). An den Knötchen werden die peripheren Schlingen durch Konstriktion eingeengt, bleiben aber weitgehend offen. Meist besteht eine deutliche Arteriosklerose und Arteriosklerose, in schweren Fällen mit adaptiver Intimafibrose.

Die kapilläre Glomerulosklerose (ZOLLINGER und MIHATSCHE) betrifft nur einen Teil der Glomerula (10-40 %) und zeigt eine mäßige homogene, abschnittsweise unterschiedlich ausgeprägte Verbreiterung der Mesangialsubstanz ohne Vermehrung der Mesangialzellen. Nur einzelne periphere Schlingen zeigen eine geringe homogene Verdickung der paramesangialen Abschnitte der Basalmembranen. Nach unseren Erfahrungen finden sich in typischer Weise einzelne offene Kapillaren mit Abrundung durch eine beträchtlich homogen verdickte Basalmembran (Abb.5). Wir finden diesen Typ der Glomerulosklerose häufig bei alkoholtoxischen Leberzirrhosen oder Fettlebern, gelegentlich auch bei chronischen Alkoholikern ohne Kombination mit einem schweren Leberschaden. Die Pathogenese ist unbekannt.

Abb.1: Normales
Glomerulum

Abb.2: Minimal changes

-24-

Abb.3:
GN-postmor-
tal; nicht
beurteilbar

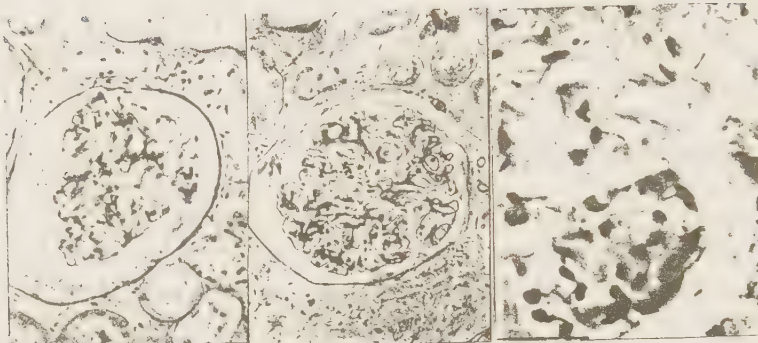


Abb.4: Diabetische
Glomerulosklerose;
links oben und Vergrö-
ßerung: diffuser Typ -
links unten: lobulär

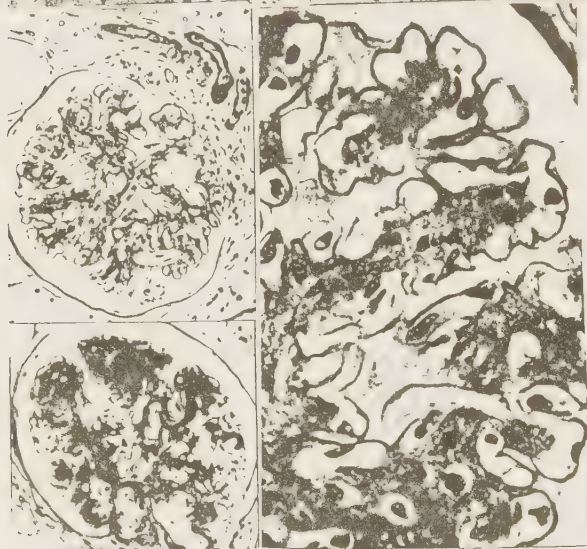
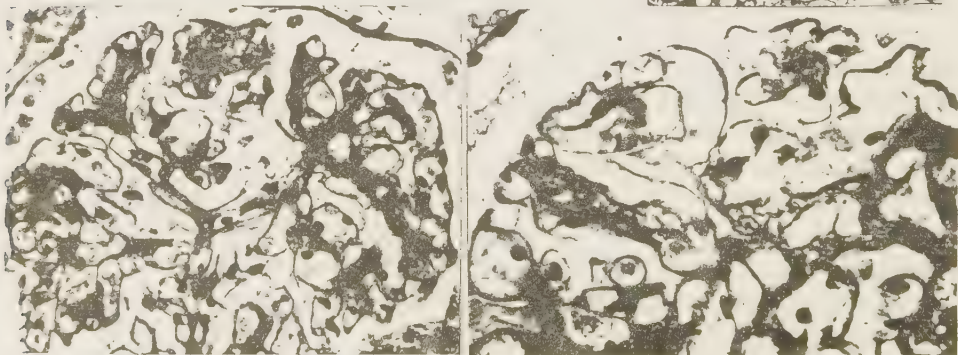
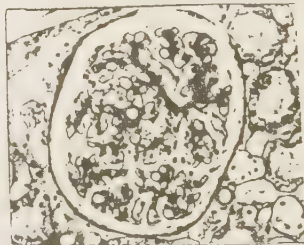


Abb.5: Hepatische
(alkohol.) Glomerulo-
sklerose



III. Klassifizierung der GN-Typen im Sektionsmaterial

Die Klassifizierung erfolgte ausschließlich nach der histologischen Glomerulumstruktur. Dies gilt für die Subtypisierung, insbesondere bei der Gruppe der membranös-mesangialen GN-Subtypen. Dabei wurden Verlaufsformen mit gleichartigen histologischen Glomerulumstrukturen = isomorphe Subtypen von anisomorphen Fällen mit unterschiedlich fortgeschrittener Ausprägung der entzündlichen Glomerulumveränderungen unterschieden (Tab.2).

Die nachstehende prozentuale Häufigkeitsverteilung ergibt, daß in unserem Sektionsmaterial die Gruppe der membranös-mesangialen GN-Typen mit 71 % am häufigsten vertreten ist.

GN-Typen	Fallzahl	Prozent-Anteil
A. Endokapilläre GN		
1. Exsudative GN	1	1,2 %
2. Mesangiale GN	1	1,2 %
3. Membranös-mesangiale GN	11	13,8 %
4. Perimembranöse GN	1	1,2 %
5. Extra-intrakapilläre GN	2	2,5 %
6. Fokal-segmentale GN	2	2,5 %
Gesamt	16	100,0 %

Bei der mesangialen und der perimembranösen GN haben wir nur isomorphe Verlaufsformen, während bei der membranös-mesangialen GN in etwa einem Drittel der Fälle (34,8 %) anisomorphe Verlaufsformen (Tab.2).

Rezidive fehlen bei dem anisomorphen Subtypus.

Die extra-intrakapilläre GN zeigt beträchtliche Variationen der Glomerulumstrukturen bei einunddemselben Fall. Sowohl die intra- wie auch die extrakapilläre Komponente sind fast ausschließlich anisomorph ausgebildet. Nur 2 (9,5 %) von 21 Fällen ergaben weitgehend isomorphe Strukturen der extrakapillären Komponente.

Berücksichtigt man die drei verschiedenen Typen der Basalmembranverfärbung, an den Glomerulumschlingen (Seite 127 - 126) lassen sich aus der Sammelgruppe der "membranös-mesangialen" GN Fälle vom Typus der mesangial-proliferativen GN mit sekundärer Mesangialisierung der Basalmembranen aussondern. Daraus ergibt sich die endgültige Klassifizierung unserer 162 GN-Fälle in Tabelle 19 (Seite).

Tabelle 2: Typen und Subtypen der GN in postmortalen Nierenschnitten

Nr.	Bezeichnung des Typs	Subtypen	Fallzahlen	
			Sub-Typ	Typ
A.	Diffuse Glomerulonephritiden			
1.0.	Endokapilläre Glomerulonephritiden			139
1.1.0.	Exsudative GN	nur isomorph		2
1.2.0.	Mesangiale GN	nur isomorphe Subtypen		9
1.2.1.		rein proliferativ	3	
1.2.2.		proliferativ-skler.	6	
1.3.0.	Membranös-mesangiale GN	isomorphe Subtypen		75
1.3.1.	global	proliferativ-skler.	46	
1.3.2.	global	primär sklerosier.	14	
1.3.3.	axial	proliferativ-skler.	10	
1.3.4.	axial	primär sklerosier.	5	
1.3.5.		anisomorphe Subtypen		40
1.3.6.	global	proliferativ-skler.	6	
1.3.7.	global	primär sklerosier.	8	
1.3.8.	axial	proliferativ-skler.	21	
1.3.9.	axial	primär sklerosier.	5	
1.4.0.	peri- (epi-)membranös	nur isomorphe Subtypen		13
2.0.	Extra-intrakapilläre Glomerulonephritiden			21
2.1.	extrakap. Komponente	rein proliferativ	7	
2.2.	" "	proliferativ-skler.	14	
B.	Fokal-glomeruläre Glomerulonephritiden			2
Gesamtzahl aller Fälle				162

IV. Morphologie und Klinik der GN-Typen

Lichtoptisch lassen sich mit Hilfe der PAS-Färbung die folgenden GN-Typen unterscheiden (vergl. Tab.1), denen wir tabellarische Aufstellungen der Sektionsbefunde und der klinischen Symptomatik zuordnen.

1. Endokapilläre GN-Typen

1.1.0. Exsudative GN (BOHLE; THOENES)

Synonyma (ZOLLINGER und MIHATSCH):

endothelio-mesangiale GN (ZOLLINGER und MIHATSCH)

proliferative GN (HAMBURGER)

proliferativ-exsudative GN (CAMERON)

und andere Synonyma

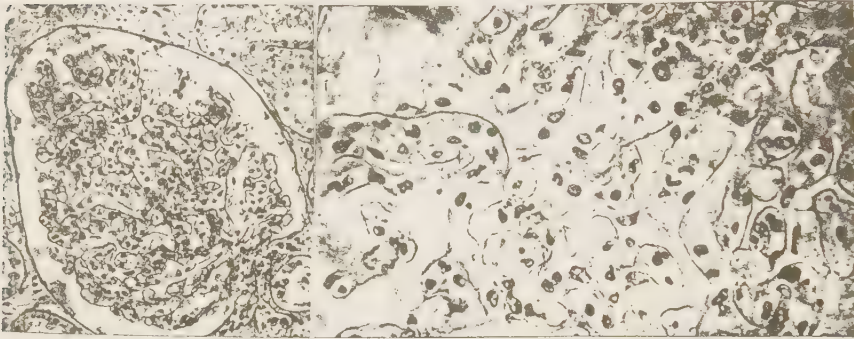
Es handelt sich um eine starke Leukocytose der Kapillarschlingen ohne wesentliche proliferative Veränderungen. Die Schlingenmembranen sind zart. Auffällig ist die beträchtliche Größe der Glomerula.

Wir finden in unserem Material nur 2 Fälle (51 u. 53 Jahre). Die Glomerula zeigen den typischen Befund (Abb.6). Die proximalen Tubuli sind erweitert und enthalten körnig geronnenes Eiweiß. Die Epithelien der Haupt- und Schaltstücke sind stark geschwollen. In den Henle-Schleifen und in den nicht erweiterten Sammelröhrchen nur ganz vereinzelt hyaline Zylinder, keine Erythrocyten. Ein Fall zeigt fokal-segmental minimale Verbreiterung der Mesangialsubstanz und Vermehrung der Mesangialzellen (proliferativ-exsudativer Typ - vergl. HAMBURGER).

Bei der Sektion ergaben sich beträchtlich erhöhte Nierengewichte (285 g und 370 g) gegenüber dem mittleren Nierengewicht des Erwachsenen (170 g). Das Herzgewicht betrug 410 und 770 g. Die Herzhypertrophie war offenbar nicht renal sondern durch eine essentielle Hypertonie bedingt. Der Tod erfolgte interkurrent durch stenosierende Coronarsklerose bzw. Bronchialkarzinom.

Klinisch wurde die GN nicht erkannt. Angaben über den Urinbefund und den Kreatininwert fehlen.

Abb.6: Exsudative GN (PAS-Färbung)
Leukocytose der Glomerulumschlingen
Mesangialsubstanz und Basalmembranen unauffällig



1.2.1. Mesangiale GN, rein proliferativer Typ

Synonyma:

- proliferativ-mesangiale GN (CAMERON)
- mesangial-proliferative GN (BOHLE; THOENES)
- proliferatives Stadium der endothelio-mesangialen GN (ZOLLINGER und MIHATSCH).

Charakteristisch ist eine Proliferation der Mesangialzellen in segmentaler Betonung bei nur geringer Vermehrung der Mesangialsubstanz. Die Schlingenmembranen sind deutlich oder verwaschen. Wir finden einen isomorphen Fall (67 j. Frau) in einem Stadium II (Abb.7) mit nur geringer mesangialer Proliferation. Die Schlingen sind offen. Der Tubulusapparat zeigt postmortale Veränderungen. Deutliche arteriosklerotische Rindennarben mit Rundzellinfiltraten. Nierengewicht 75 g; Herzgewicht 450 g. Der Tod erfolgte interkurrent an akutem Nierenversagen nach Cholezystektomie, welches trotz Hämodialyse zur Urämie führte (Kreatinin über 6,0 mg %). Diese läßt sich nicht mit wesentlichen Auswirkungen der GN erklären sondern ist auf das offenbar schock-bedingte Versagen der Nierenfunktionen zurückzuführen.

Mesangiale GN - proliferativer Typ (PAS-Färbung)

Abb.7: Stadium II mit nur geringer segmentaler Mesangiumzellproliferation. Schlingen offen

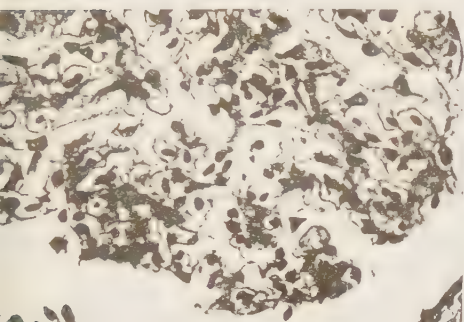
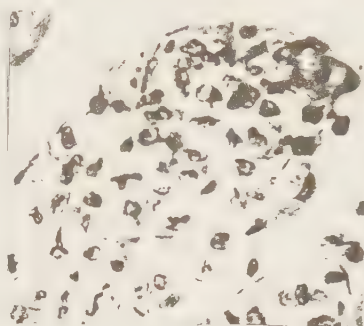


Abb.8: Stadium III mit beträchtlicher Mesangiumzellproliferation. Schlingen komprimiert.



Zwei weitere Fälle zeigten ein isomorphes Stadium III (Abb.8) mit stellenweise bereits deutlicher Schlingenkompression durch die Mesangiumzellproliferation. Gelegentlich besteht Schwellung der Schlingenepithelien. Bei einem Fall findet sich eine extrakapilläre Komponente der GN. In beiden Fällen finden sich einige hyaline Zylinder in erweiterten distalen Tubuli. Deutliche arteriosklerotische Rindennarben; vereinzelt kleine interstitielle lymphozytäre Rindeninfiltrate.

Die Sektionsbefunde lassen sich, wie folgt, zusammenfassen.

Alter	Nierengewicht	Herzgewicht	Hauptbefunde	Todesursache
68j.Mann	180 g	405 g	einseitige alte Nephrektomie wegen Nephrolithiasis.Pneumonie	Urämie
74j.Mann	165 g	520 g	Harnblasen-Ca	Urämie

Klinisch bestand in beiden Fällen ein chronisches Nierenversagen, welches mit Peritoneal- bzw. Hämodialyse behandelt wurde. Trotzdem stieg der Kreatininwert terminal auf über 6,0 mg %. Die GN wurde als Pyelonephritis gedeutet. Bei einem Fall bestand eine Hypertonie (Herzgewicht 520 g) mit ungeklärter Pathogenese.

1.2.2. Mesangiale GN - proliferativ-sklerosierender Typ

Synonyma: wie bei 1.2.1

proliferatives und proliferativ-sklerosierendes
Stadium der endotheliomesangialen GN (ZOLLINGER und
MIHATSCH)

Histologisch besteht eine axial-betonte homogene Vermehrung der Mesangialsubstanz, welche zu einer Verbreiterung und "Verlängerung" der Gerüstachse führt. Vereinzelt besteht auch eine netzartige Matrixvermehrung in einzelnen Segmenten.

Im Stadium I (2 Fälle) finden sich in der vermehrten Matrix perlschnurartig angeordnete, unterschiedlich dicht gelagerte Mesangialzellkerne. Die Schlingen sind offen, häufig hyperämisch-dilatiert. Die Endothelien sind zum Teil geschwollen (Abb.9).

Ein Fall (65 jährige Frau) zeigt zahlreiche hyaline Zylinder in den distalen Tubuli. Bei der Sektion ergaben sich ein Herzinfarkt bei schwerer Coronarsklerose sowie eine ältere Encephalomalacie. Die GN wurde klinisch nicht diagnostiziert.

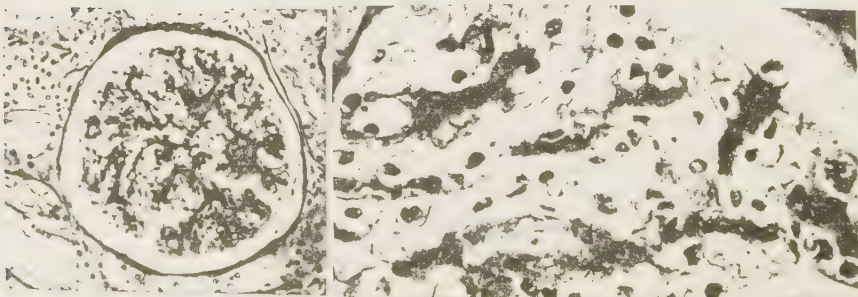
Bei dem zweiten Fall (45 jähriger Mann) ist der Tubulusapparat unauffällig. Klinisch bestanden über ein Jahr Anämie, Proteinurie und Hypertonie, gewertet als Symptome einer GN, welche mit Kortison behandelt wurde.

Das Nierengewicht ist bei beiden Fällen mäßig vermindert (155 bzw. 145 g), das Herzgewicht geringgradig erhöht (430 bzw. 400 g).

Die Todesursache stand in beiden Fällen nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der GN (Herzinfarkt; Schock durch multiple Frakturen bei Suicidversuch).

Abb.9: Mesangiale GN; proliferativ-sklerosierender Subtyp.

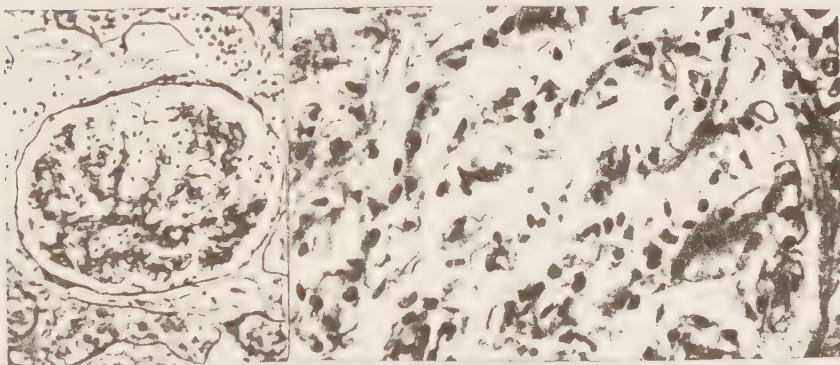
Stadium I: Axiale Vermehrung der Matrix und der Mesangialzellen; Schlingen unauffällig



Stadium II:

Histologisch ist bei 4 Fällen die Matrixvermehrung deutlich, die Vermehrung der Mesangialzellen beträchtlich, stellenweise mit Ausbildung von "Kern-Nestern". Die Schlingen sind teils offen, teils beträchtlich komprimiert bzw. mit starker Lumeneinengung an das Axialgerüst retrahiert. Dabei bleiben die Schlingenmembranen zart (Abb.10). Eine deutliche Endothelschwellung fehlt. 3 Fälle ergeben geronnenes Eiweiß in erweiterten proximalen Tubuli, hyaline Zylinder in den distalen Tubuli oder den Sammelröhrchen. In einem Falle besteht zusätzlich eine geringgradig ausgeprägte chronische Pyelonephritis sowie eine deutliche Arterio- und Arteriolsklerose mit Ausbildung von rundzellig infiltrierten Rindennarben.

Abb.10: Mesangiale GN; proliferativ-sklerosierender Subtyp.
Stadium II. Schlingen unauffällig.



Die Sektionsbefunde lassen sich, wie folgt, zusammenfassen:

Alter	Nieren- gewicht	Herz- gewicht	Hauptbefunde	Todesursache
45j.Frau	130 g	300 g	Geringe Coronarsklerose Anaplast.mediastin.Ca.	Hirnmassen- blutung
63j.Mann	120 g	345 g	blutendes Magenulcus	Verblutung in Magen u.Darm
68j.Mann	100 g	520 g	chron."Pyelonephritis" Arterioskler.d.Nieren	Urämie
73j.Frau	145 g	670 g	rezidiv.Herzinfarkt bei stenos.Coronarsklerose	Coronar- insuffizienz

Klinisch bestanden Symptome im Zusammenhang mit dem Hauptleiden bzw. der Todesursache. Nur bei dem 3. Fall wurden eine Proteinurie und eine Anämie (Hb unter 11 g%) festgestellt, aber auf eine chronische Pyelonephritis zurückgeführt. Die Hypertonie bei 2 Fällen ist wahrscheinlich als essentiell zu werten. Die GN wurde in allen Fällen klinisch nicht erkannt.

Bei allen 4 Fällen ist ein deutlich bis stark vermindertes Nierengewicht festzustellen. Eine Bedeutung der GN als Todesursache ist aber fraglich und wohl nur bei dem 3. Fall im Zusammenhang mit der vasculären Nierenschrumpfung und der Pyelonephritis zu diskutieren.

1.3.0. Membranös-mesangiale GN

Aufgrund unseres methodischen Vorgehens (Struktur-Analyse der einzelnen Bauelemente des Glomerulums) müssen wir alle diejenigen GN-Fälle abgrenzen, bei denen sich Veränderungen der Schlingen-Basalmembranen erkennen lassen.

Diese manifestieren sich in leichter Form als "Stabilisierung" mit Abrundung der Schlingenkontur ohne wesentliche Verdickung der Basalmembran. Dadurch unterscheiden sich derartige Fälle von der mesangialen GN, bei der durch die histologische Technik eine Verformung zu "gewellt" oder "knitterig" strukturierten Schlingenkonturen führt.

Erst im Stadium II der membranös-mesangialen GN-Typen ist deutlich eine Verdickung der Basalmembranen erkennbar. Der "Stabilisierungs-Prozeß" bewirkt, daß die Schlingenlumina trotz Verdickung der Basalmembranen auch in fortgeschrittenen Stadien zum großen Teil "offen" bleiben, während bei der mesangialen GN bereits im Stadium II zahlreiche Schlingen durch Kompression von seiten des Mesangiums oder durch Retraktion an das Axialgerüst eingeengt werden.

Die membranös-mesangiale GN ist in der oben dargelegten Definition eine Sammelgruppe verschiedener GN-Typen und -Subtypen. Sie umfaßt auch Fälle der mesangialen GN, bei denen ein frühzeitiges Übergreifen der mesangialen Matrixvermehrung auf die Basalmembranen der Schlingen erfolgt. Eine unreflektierte Gleichsetzung der membranös-mesangialen GN mit der membranoproliferativen GN in bioptischer Definition muß vermieden werden. Erst nach erfolgter Strukturanalyse der Glomerula kann eine Zuordnung von Subtypen

der postmortal definierten membranös-mesangialen GN zu GN-Typen nach biogistischer Definition versucht werden (s. Abschn. Diskussion). Bei der Gliederung der membranös-mesangialen GN unterscheiden wir zunächst zwischen isomorphen und anisomorphen Fällen. Innerhalb dieser beiden Hauptgruppen unterscheiden wir Subtypen mit überwiegend globaler oder axialer Beteiligung des Mesangiums. Schließlich berücksichtigen wir die Frage, ob der Umbau des Mesangiums vorwiegend nur durch Vermehrung der Mesangialmatrix (sklerosierend) oder wesentlich durch eine Vermehrung der Mesangialzellkerne (primär-proliferativ) bedingt wird.

Auf dieser Basis ergibt sich die folgende Gliederung der Subtypen der membranös-mesangialen GN.

Isomorphe GN-Fälle

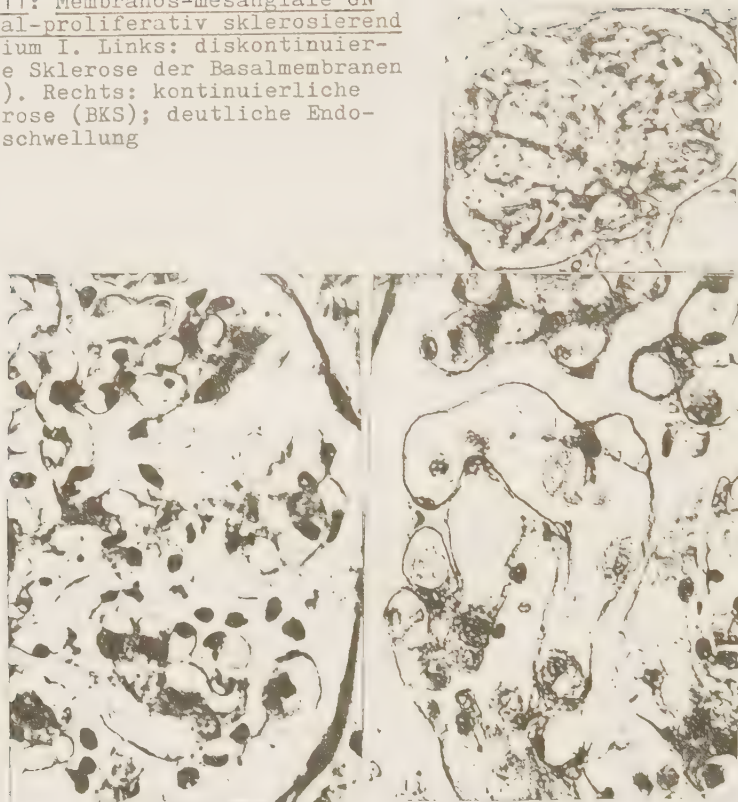
1.3.1. Membranös-mesangiale GN; isomorph-global;

proliferativ-sklerosierender Subtypus. Stadium I

Histologisch sind die Glomerula bei den 11 Fällen auffallend vergrößert. Es findet sich eine über das Glomerulum verstreute, sehr geringfügige Verknöcherung der Mesangialsubstanz, in welcher Mesangialzellkerne nebeneinander (Segmente) oder perlschnurartig (Achse) aufgereiht liegen. An einigen peripheren Schlingen greift die Mesangialsubstanz auf die Basalmembranen über; oder die Basalmembran ist vollständig homogen verdickt. Dadurch kommt es zur Stabilisierung oder kreisförmigen Abrundung der Schlingenkontur (Abb. 11a und b). An diesen Schlingen ist vereinzelt eine Interposition von Mesangialzellen zu beobachten. Auffällig ist das Mißverhältnis zwischen der nur geringfügigen Vermehrung der Mesangialsubstanz und der (offenbar frühzeitig einsetzenden) Verdickung der Basalmembran einzelner Schlingen. Die Masse der Schlingen ist instabil, erweitert, hyperämisch. Bei der Mehrzahl der Fälle besteht eine geringe bis beträchtliche Schwellung der Endothelien. Die Epithelien der proximalen Tubuli sind stark geschwollen und zeigen eine feinkörnige Zytoplasmastruktur. Im gering erweiterten Lumen liegt etwas körnig geronnenes Eiweiß. In 60 % der Fälle enthalten die distalen Tubuli einige hyaline Zylinder.

Bei 2 Fällen besteht eine geringgradige "Arteriosklerose"; 10 Fälle zeigen unauffällige Gefäßstrukturen. Bei 5 Fällen finden sich

Abb.11: Membranös-mesangiale GN
global-proliferativ sklerosierend
 Stadium I. Links: diskontinuierliche Sklerose der Basalmembranen (BDS). Rechts: kontinuierliche Sklerose (BKS); deutliche Endothelschwellung



minimale subkapsuläre interstitielle Rundzellinfiltrate.

Das Geschlechtsverhältnis (Tab.3a) ist unauffällig. Das mittlere Lebensalter bei 10 berücksichtigten Fällen beträgt 68,2 Jahre.

Das Nierengewicht der berücksichtigten Fälle schwankt sehr stark zwischen 80 g und 235 g, so daß dem mittleren Nierengewicht keine Aussagekraft zukommt. Das mittlere Herzgewicht (Tab.3a) ist auf 482 g deutlich erhöht. Nur einer von 10 berücksichtigten Fällen zeigt ein Herzgewicht unter 400 g. Eine Korrelation der Herzgewichte zur GN ist nicht erkennbar.

Die Sektion ergibt in der Mehrzahl der Fälle wesentliche Herzbefunde (koronare Herzkrankheit; Myokardinfarkt), im übrigen unterschiedliche Hauptleiden. Bei 2 Fällen mit Diabetes mellitus und einem Fall mit alkoholtoxischer Leberzirrhose läßt sich der histologische Glomerulumbefund durch die Vermehrung der Mesangialzellen von einer diabetischen bzw. hepatischen Glomerulopathie abgrenzen.

proliferativ-sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta- di- um	Nr.	Al- ter	♂ ♀	Nie- ren- ge- wicht	Herz- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN	Ø	M	T	GN	Wesentliche Befunde
I	1			unbekannt		Myocardinfarkt	+				Klinisch: Pyelonephritis" - KHK
I	2	15	+	315	350	Uraemie				+	GN - chron. Niereninsuffizienz - Broncho- pneumonie
I	3	46	+	190	650	Hirnenbolie	+				Diabetes - alter Myocardinfarkt
I	4	78	+	175	370	akute Pankreatitis	+				chron. und akute Pankreatitis - Diabetes
I	5	67	+	100	400	energetisches Herz- versagen				+	GN - chron. Niereninsuff. - Hyperkaliaemie
I	6	70	+	225	400	Uraemie (terminal)				+	Lebercirrhose - Ikterus nach Cholecystektomie
I	7	77	+	80	570	Herzversagen	+				Aortenstenose - Endokarditis - Myocard- schwiele
I	8	68	+	195	460	Myocardinfarkt	+				KHK (= koronare Herzkrankheit)
I	9	70	+	125	425	Encephalomalacie	+				KHK - Hypertonie
I	10	81	+	105	410	Hirnblutung				+	GN ? - Hypertonie
I	11	51	+	155	590	Endokarditis, Kachexie	+				Mitralstenose

Tabelle 10.: Klinische Symptomatik / GN-Typ: membranös-mesangial-global / Subtyp: isomorph./1.3.1.-7
 ----- proliferativ-sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	Hy- per- to- nie	Oe- dem	Blu- tung allg- mei	Hb < 11g	Kre- ati- nin > 4mg%	Elektro- lytsto- run- gen	Pro- tein- urie	Ery- urie	gran- Zy- lin- der	Ver- laufs- dauer	Dia- lyse	Cyto- stase
1	Apoplexie, Hemiparese li.	+						+		+			
2													
3													
4													
5	moribund		+				+						
6	Erbrechen	+			terminal			+					
7	Aortenstenose, Apoplex		+					?		?			
8	Angina pectoris												
9	Übelkeit, Schwindel	+						+					
10	bewußtlos	+		Hirn- massen- bltg.				?		?	1 Tag		
11	Brechreiz, Inappetenz		+		?	?		?		?			

Die klinische Symptomatik ergibt nach den Spalten 9-11 in Tabelle 3b bei 3 Fällen sichere, bei weiteren 3 Fällen unsichere Hinweise auf eine Nierenerkrankung. 4 Fälle zeigten klinisch eine Hypertonie; bei 4 weiteren Fällen spricht ein Herzgewicht über 450 g dafür, daß eine klinisch nicht diagnostizierte Hypertonie bestanden hat. 2 Fälle mit chronischer Niereninsuffizienz wurden als GN diagnostiziert, ein weiterer Fall als fragliche GN. Ein Fall imponierte klinisch als Pyelonephritis.

Nur 1 Patient verstarb an Urämie. Bei 2 Fällen war die GN nur Teilursache des Todes. Somit verstarben 10 Fälle an interkurrenten Todesursachen.

1.3.1. isomorph-global; proliferativ-sklerosierender Subtypus.

Stadium II

Von den 28 Fällen zeigen 11 Fälle neben dem GN-Befund des Stadium II auch mehr oder weniger zahlreiche verödete Glomerula. Diese Fälle sind als Rezidivfälle in Tabelle 5 erfaßt.

Histologisch (Abb.12) ergeben die Glomerula im Stadium II bei allen 28 Fällen analoge Befunde. Die Anzahl der "instabilen", erweiterten Schlingen ist deutlich reduziert zugunsten "stabilisierter" abgerundeter Schlingen. Bei etwa der Hälfte der Fälle ist unterschiedliche Schwellung der Endothelien erkennbar, welche mitunter das Schlingenlumen ausfüllen. Die Basalmembranen sind etwas deutlicher verbreitert als im Stadium I und zeigen keine deutliche Doppelkonturierung. Mitunter sind die Schlingen an das Mesangium kontrahiert, mit mehr oder weniger starker Einengung des Lumens. Bei allen Fällen besteht stellenweise eine "Verklebung" benachbarter abgerundeter Schlingen sowie eine Interposition von Mesangialzellen in die Basalmembranen. Es kommt zu einer deutlichen "Lobulierung" des Glomerulums. Mitunter sind einzelne Läppchen nach Art eines Wabenmusters umstrukturiert. Die Mesangialmatrix ist gering diffus vermehrt, teils homogen, teils körnig oder streifig. Die Mesangialzellen zeigen nur segmental eine geringe bis deutliche Vermehrung. Die Proliferationsveränderungen sind häufig nicht stärkergradig ausgeprägt als im Stadium I. 1 Fall zeigt den Typ der lobulären Variante (Abb.12 - Fortsetzung).

Eine extrakapilläre Komponente findet sich nur bei 2 Fällen. Die proximalen Tubuli sind deutlich erweitert und enthalten meist nur spärlich homogen oder körnig geronnene Substanz. Die Epithelien ergeben mäßige Schwellung, bei etwa einem Drittel der Fälle sind sie abgeflacht. Die Hälfte der Fälle zeigt spärlich hyaline Zylinder in den distalen Tubuli.

Bei den Rezidivfällen mit zahlreichen verödeten Glomerula besteht eine besonders starke Erweiterung der Tubuli zwischen den atrophisch veränderten Nephronen.

Bei 15 Fällen bestehen deutliche bis ausgedehnte lympho-histiozytäre Infiltrate im Interstitium der Rinde. Diese sind bei 3 Rezidivfällen streifenförmig angeordnet und schließen die verödeten Glomerula und atrophischen Tubuli ein, so daß eine septale Gliederung der Nierenrinde mit narbigen Einziehungen der Oberfläche entsteht.

8 Fälle zeigen feine, offenbar arteriolosklerotisch bedingte, lymphozytär durchsetzte Rindennarben. Bei 7 Fällen besteht eine deutliche, bei 5 Fällen eine geringe fibröse Intimahyperplasie der Rindenarterien ohne Lumenverlegung. Der stärkere Grad dieses Befundes findet sich bei 6 Rezidivfällen.

Die verödeten sklerosierten Glomerula der Rezidivfälle sind bei der PAS-Färbung intensiv rot gefärbt und ergeben eine feinstreifige, z.T. auch homogene Struktur. Sie werden von der konzentrisch oder exzentrisch fibrös verdickten Glomerulumkapsel umgeben.

Den Angaben in den Tabellen 4 und 5 ist zu entnehmen:

Es besteht eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts (19:9). Das Lebensalter schwankt zwischen 28 und 85 Jahren mit dem Mittelwert um 61 Jahre. Eine eindeutige Beziehung zum Lebensalter ist bei den Rezidivfällen nicht ersichtlich.

Das Nierengewicht liegt bei 3 Fällen im Normbereich; bei 6 Fällen ist es deutlich erhöht (200 - 245 g), bei den übrigen 19 Fällen deutlich bis beträchtlich vermindert (155 - 70 g). Das mittlere Nierengewicht beträgt 147,6 g (Tab.4a) bzw. 141,4 g bei den Rezidivfällen (Tab.5a).

Das Herzgewicht liegt bei 8 Fällen unter 400 g, bei den restlichen 20 Fällen darüber bis 780 g. Als mittlere Herzgewicht ergeben sich 449,6 g (Tab.4a) bzw. 502,3 g bei den Rezidivfällen. Bei diesen ist aber keine eindeutige Korrelation zum Herzgewicht nach-

weisbar (Tab.5a).

Die übrigen Sektionsbefunde sind außerordentlich different.

Allerdings zeigten 13 von 28 Fällen klinisch die Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz. Diese wurde aber nur 6 mal auf eine GN, 3 mal auf eine Pyelonephritis zurückgeführt. Bei 4 Fällen konnten wir eine klinische Deutung der Niereninsuffizienz nicht auffinden. 2 weitere Fälle zeigten terminal ein akutes Nierenversagen.

Die Angaben über die Kreatininwerte sind spärlich.

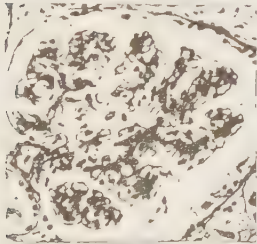
Angaben über eine Proteinurie finden sich bei 14 von 28 Fällen, 7 mal kombiniert mit Erythrozyturie. Bei 6 der 14 Fälle mit Proteinurie wurde diesem Symptom keine besondere Bedeutung zugemessen. Rechnen wir diese 6 Fälle den 13 Fällen mit chronischer Niereninsuffizienz hinzu, ergibt sich, daß bei 19 von 28 Fällen klinische Symptome einer Nierenerkrankung nachweisbar waren.

Die Todesursachen differieren beträchtlich. Nur bei 3 Fällen ist der Tod unmittelbar auf Auswirkungen des Nierenleidens zurückzuführen, bei den restlichen 25 Fällen handelt es sich um interkurrente Todesursachen.

Abb.12: Membranös-mesangiale GN; global-prolif.-sklerosierend

Links: BDS-Typ; Schlingen weitgehend offen; Mesangialzell-Interposition

Rechts: BKS-Typ; geringergradige Mesangialzellproliferation; weit offene Schlingen. Endothelschwellung



Stadium II
Lobulierung der
Glomerulumstruktur

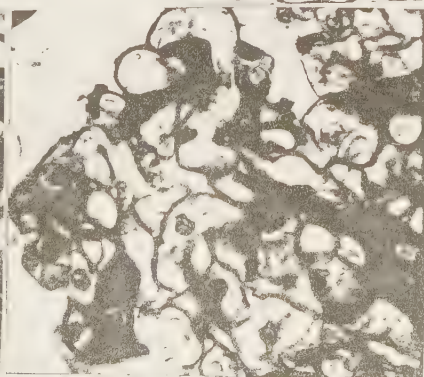
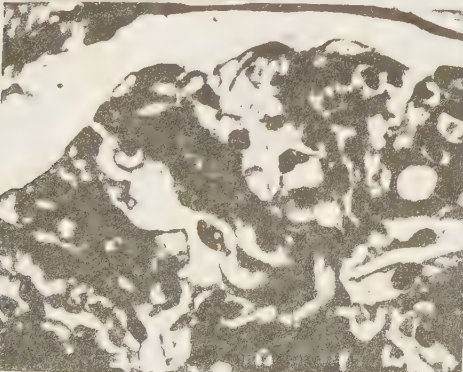
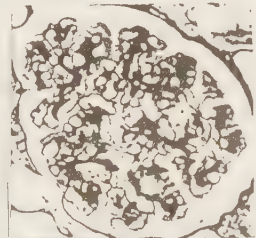


Abb.12 (Fortsetzung): Membranös-mesangiale GN;
global-proliferativ sklerosierender Subtyp; Stadium II
1 = BKS-Typ mit kontinuierlicher Basalmembran-Sklerose.
2 = BDS-Typ mit "Wabenform" (oben) sowie mit Ausbildung
einer lobulären Variante (3 und 4). Angedeutete "Totschlä-
ger"-Strukturen (3 Bildmitte; 4 unten).



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta- di- um	Nr.	Al- ter	♂ ♀	Nie- ren- ge- wicht	Herz- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN	Ø	M	T	GN	Wesentliche Befunde
II	1	54	+	200	490	Myocardinfarkt	+				KHK
II	2	57	+	115	780	blutendes Ulcus duod.	+				"pyelonephritis" - chron. Niereninsuffizienz
II	3	64	+	115	600	Uraemie				+	chron. Niereninsuffizienz
II	4	65	+	100	455	akutes Nierenversagen			+		chron. Niereninsuffizienz - "Pyelonephritis" akute Pankreatitis
II	5	42	+	245	720	energetisches Herz- versagen			+		GN - chron. Niereninsuffizienz
II	6	67	+	130	370	Pneumonie	+				Alkoholismus
II	7	68	+	70	470	Myocardinfarkt	+				GN - chron. Niereninsuffizienz - KHK
II	8	40	+	155	320	Bronchialcarcinom	+				Bronchopneumonie - Kachexie - Metastasen
II	9	81	+	120	390	Rechtsherzversagen	+				Cor pulmonale - Bronchopneumonie - KHK - Myocardschwelen
II	10	47	+	220	560	Myocardinfarkt	+				allgemeine Arteriosklerose
II	11	78	+	85	370	Sepsis	+				Diabetes - Zervixkarzinom mit Abszedierung

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	Hy- per- to- nie	Oe- dem	Blu- tung allge- mein	Hb < 11g	Kre- ati- nin > 4mg%	Elektro- lytstö- run- gen	Pro- tein- urie	Ery- urie	gran- zy- lin- der	Ver- laufs- dauer	Dia- lyse	Cyto- stase
1								+					
2	Oberbauchschmerzen	+		Magen- bltg.		+		?		?	1/4 Jahr		
3	Somnolenz	+			+	+		+				PD +HD	
4	Herzinsuffizienz				+	+		+		+		PD	
5		+				+	+	+		+		HD	Cortison, Endoxan
6	Somnolenz		+					+	+		einige Tage		
7	Schwindel, Sehstörungen	+				+		+			1 Jahr	HD	
8								+					
9	"Anfälle"												
10	multiple Herzinfarkte					final +							
11	Gewichtsabnahme				1 Jahr								

1.3.1. -isomorph-global; proliferativ-sklerosierender Subtypus.

Stadium III

Es handelt sich um 7 Fälle, histologisch charakterisiert durch einen deutlichen Umbau des Mesangiums. Dieses ist global verdickt und zeigt bei 5 Fällen herdförmige deutliche, bei 2 Fällen nur angedeutete, unscharf begrenzte zellfreie streifige Verbreiterungsbezirke. Der Zellgehalt des Mesangiums ist reichlicher als im Stadium II, bei 2 Fällen besonders deutlich, z.T. mit segmentaler Betonung. Bei allen Fällen besteht eine deutliche Abrundung des gesamten Schlingenkonvoluts oder der Segmente. Parallel zur abgerundeten Kontur liegen häufig interponierte flache hyperchromatische Mesangialzellkerne epithelähnlich in Ketten angeordnet (Abb.13). Ein Fall zeigt eine deutliche extrakapilläre Komponente. Die Glomerulumschlingen sind eingeengt oder z.T. verödet. Auffällig ist, daß nur ein kleiner Teil der Schlingen deutliche homogene Verdickung der Basalmembranen mit Abrundung zeigt. Die Mehrzahl ergibt gestreckte Konturen mit nur geringer Basalmembranverdickung. Es ergibt sich somit nicht der für eine membran-proliferative GN typische Schlingenbefund.

Die proximalen Tubuli sind mäßig erweitert und zeigen Epithelschwellung. Bei 2 Fällen finden sich in den distalen Tubuli hyaline Zylinder. 2 andere Fälle enthalten zahlreiche interstitielle lympho-histiozytäre Infiltrate ausschließlich in der Rindensubstanz. Bei einem Fall besteht eine deutliche, bei 4 Fällen eine geringfügige Arteriosklerose. Es handelt sich um Patienten jenseits des 50. Lebensjahres.

Das Geschlechtsverhältnis (Tab.6a) ist unauffällig. Das Lebensalter schwankt zwischen 29 und 74 Jahren.

Das Nierengewicht ist teils deutlich vermindert (110 g und 145 g), teils deutlich erhöht (205 und 215 g), bei 3 Fällen normal.

Das Herzgewicht liegt bei 6 Fällen über 400 g.

Von den übrigen Sektionsbefunden sind zu erwähnen: Coronar- bzw. Aortensklerose in 5 Fällen.

Klinisch fand sich bei 2 Fällen ein Diabetes mellitus, bei weiteren 2 Fällen eine alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose, davon 1 Fall kombiniert mit Diabetes. 2 Fälle zeigen Proteinurie, 1 Fall Erythrozyturie, 2 Fälle kombinierte Erythrozyt- und Proteinurie (Tab.6b). Somit ergaben sich bei 5 von 7 Fällen Zeichen einer

Nierenerkrankung. Diese wurde bei 3 Fällen klinisch beachtet und als GN gedeutet. Bei einem Falle blieb diese Differentialdiagnose offen. Nur 1 Fall zeigte eine kompensierte chronische Niereninsuffizienz. Die Todesursache stand bei allen Fällen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der GN.

Abb.13: Membranös-mesangiale GN; global-prolif.-sklerosierend Stadium III.

Mesangialisation der Basalmembranen (BM-Typ) mit kettenförmiger Interposition von Mesangialzellen (unten Mitte und rechts). Einengung bis zur Verödung der Glomerulumschlingen (vergl. den Text auf Seite 126).

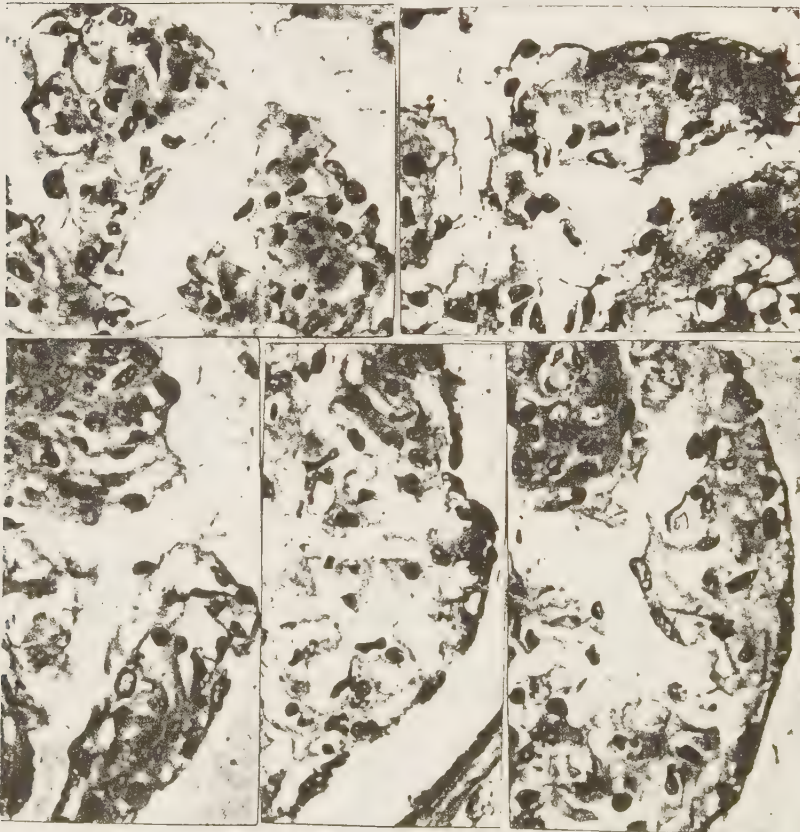


Tabelle 43.: Sektionsbefunde / GN-Typ: membranös-mesangial-global / Subtyp: isomorph: 2, 4, 7, Stadium III
proliferativ-sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta- di- um	Nr.	Al- ter	♂	♀	Nie- ren- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN	Ø	M	T	GN	Wesentliche Befunde
III	1	56	+	+	m. 190 u. Agnesie	Myocardinfarkt	+				KHK
III	2	74	+	+	170 310			+			GN - Chron. Niereninsuffizienz - KHK - Diabetes
III	3	41	+	+	205 450	Coma hepaticum	+				GN - Lebercirrhose - Alkoholismus
III	4	76	+	+	145 510	Herzversagen	+				KHK - Hypertonie - Diabetes
III	5	71	+	+	110 450	rupturiertes Aorten- aneurysma	+				GN - Hypertonie
III	6	69	+	+	215 410	Coma hepaticum	+				Lebercirrhose - KHK - Alkoholismus - Diabetes
III	7	29	+	+	170 450	Subarachnoidalblutung	+				rezidiv. Endokarditis der Mitral- und Aortenklappen

Tabelle 45.: Klinische Symptomatik / GN-Typ: membranös-mesangial-global / Subtyp: isomorph: 2, 4, 7, Stadium III
proliferativ-sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	My- kro- bi- otie	Ge- dem- at- ie	Blut- ung- allg- mei-	HbC niedrig	Kre- ati- nin 4mg2	Elektro- lytato- rungen	Pro- tein- urie	Ery- gran- uläre Zy- lin- der	Ver- größer- ungs- dauer	Ver- größer- ungs- dauer	Cyto- lyse	Stase
1	rheumat. Schmerzen	+				+	+	+	+	+	2 Jahre		
2	Pyelonephritis	+						+	+				
3	Trigeminusneuralgie												
4	Brechdurchfall, Gewicht ↓	+				4,90- chen	+						
5	Schock	+				Verblüt. bei rupt. Aneurysma flüss.							
6	Oberbauchschmerzen												
7	Fieber, Dyspnoe					+		+	+	+	3 Jahre		
						Subar- achnoidal- blutung					einige Wochen		

1.3.2 Membranös-mesangiale GN; isomorph-global;
primär sklerosierender Subtypus; Stadium I

Das histologische Bild ist, mit einer Ausnahme, identisch mit dem des proliferativ-sklerosierenden Subtypus (1.3.1. Stadium I): Eine Vermehrung der Mesangialzellen fehlt. Bei den 3 Fällen besteht eine deutliche Endothelschwellung (Abb.14). Es handelt sich um ältere Männer (52, 71 und 72 Jahre).

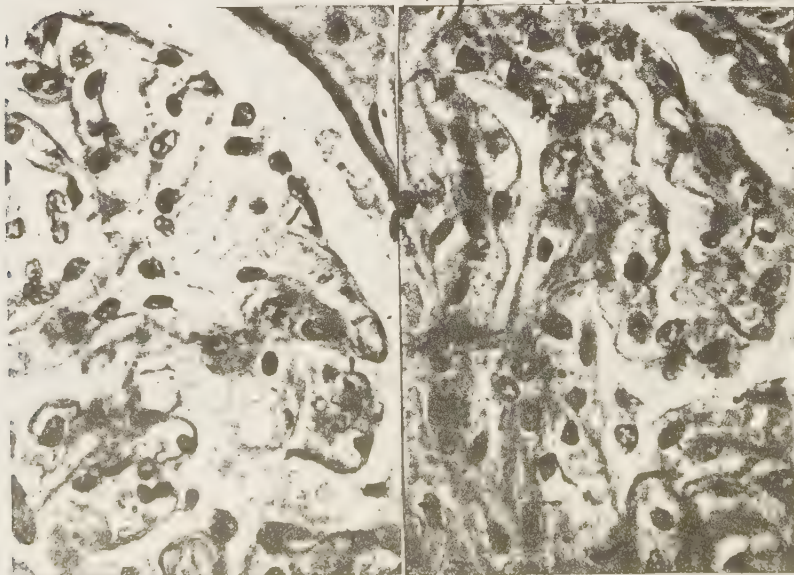
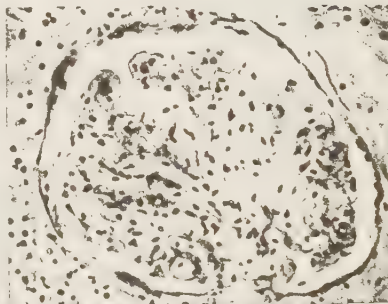
Das Nierengewicht liegt zwischen 150 g und 195 g, das Herzgewicht zwischen 370 g und 490 g.

Die Sektion ergab bei 2 Fällen ein Cor pulmonale, bei einem Fall eine Leberzirrhose sowie ein malignes Lymphom.

Klinisch zeigten 2 Fälle Proteinurie. Eine GN-Diagnose wurde nur bei 1 Fall gestellt.

Todesursache war bei allen Fällen ein Herzversagen.

Abb.14: Membranös-mesangiale GN; global-primär sklerosierender Subtyp. BDS-Typ der Basalmembranen. Sklerose des Mesangiums. Herdförmig Endothelschwellung. Stadium I.



1.3.2. isomorph-global; primär sklerosierender Subtypus;

Stadium II

Der histologische GN-Befund (Abb.15) ist weitgehend identisch mit dem des proliferativ-sklerosierenden Subtypus (1.3.1. Stadium II). Abweichend findet sich aber eine teils homogene, teils streifige diffuse Vermehrung der Mesangialsubstanz, stellenweise mit unregelmäßig begrenzten Verdickungszonen, ohne Vermehrung der Mesangialzellen. Es besteht eine deutliche Endothelschwellung. Eine Stenose und Kontraktion der Schlingen sowie die Abrundungstendenz des Schlingenkonvoluts sind weniger ausgeprägt als beim proliferativ-sklerosierenden Subtypus. 1 Fall zeigt eine extrakapilläre Komponente.

Es handelt sich um 9 Fälle, davon 4 Rezidivfälle.

Bei allen Fällen besteht eine Erweiterung und Epithelschwellung der proximalen Tubuli. In den distalen Tubuli finden sich bei 5 Fällen kyaline Zylinder, besonders deutlich bei einem Rezidivfall. Deutliche interstitielle lympho-histiozytäre Infiltrate sind in der Nierensubstanz bei 3 Fällen (2 Rezidivfälle), geringgradig bei 3 weiteren Fällen (2 Rezidivfälle) nachweisbar. Dieser Befund ist insgesamt weitest geringgradiger ausgeprägt als beim proliferativ-sklerosierenden Subtypus.

Nur 2 Rezidivfälle mit Hypertonie zeigen beträchtliche zellig-fibröse Intimahyperplasie der Arterien.

Eine Geschlechtsbevorzugung ist nicht feststellbar (Tab.7b). Das mittlere Lebensalter beträgt 53,2 Jahre. Nur 1 Fall verstarb vor dem 40. Lebensjahre.

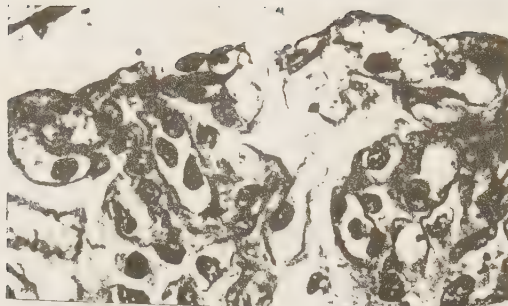
Das Nierengewicht ist bei 2 Fällen erhöht, bei 1 Fall im Normbereich. Die übrigen Fälle (6) ergeben ein mittleres Nierengewicht von 112,5 g. Deutliche Schrumpfnieren fanden sich bei 3 Fällen.

Das Herzgewicht liegt bei 4 Fällen ohne Hypertonie unter 400 g. 5 Hypertoniefälle zeigen ein mittleres Herzgewicht von 551 g.

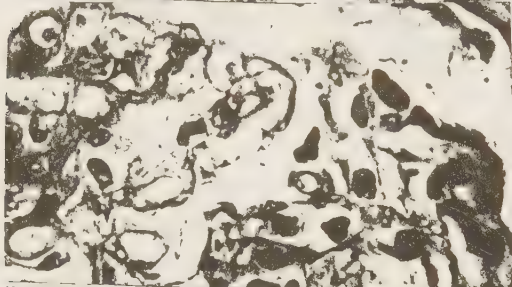
Die übrigen Sektionsbefunde wechseln. Nur 1 Fall mit generalisierter Sklerodermie als Grundleiden kann in Beziehung zur GN angesehen werden.

Klinisch wurde die GN einmal als Pyelonephritis gedeutet, bei 3 von 4 Rezidivfällen zutreffend diagnostiziert. Bei 6 Fällen bestand eine Proteinurie. Je 1 Fall war mit einer akuten bzw. chronischen Niereninsuffizienz verbunden. Weitere klinische Angaben sind spärlich (Tab.7b). Bei allen Fällen ergab sich eine interkurrende Todesursache.

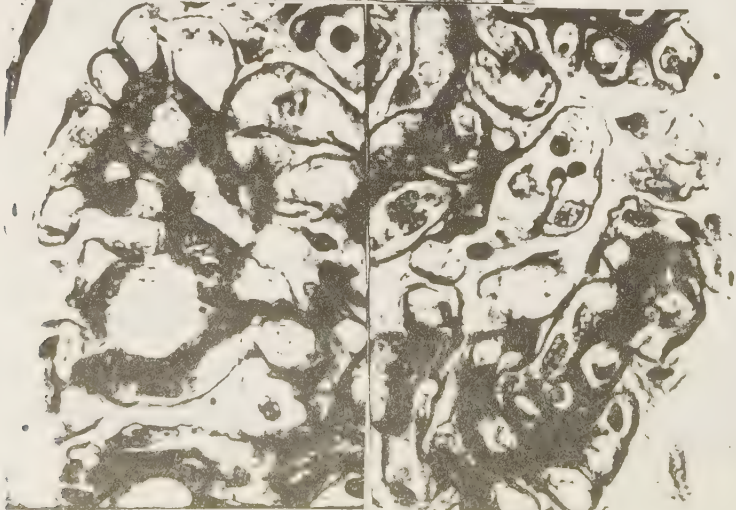
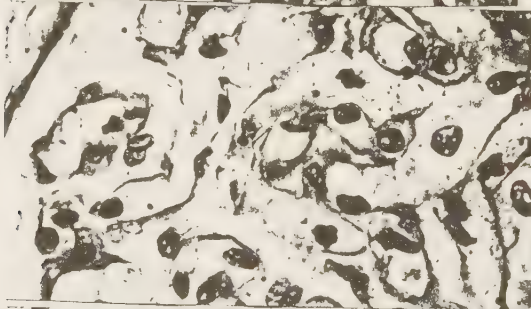
Abb.15: Membranös-
mesangiale GN;
global-primär sklero-
sierend. Stadium II.



← BDS-Typ:
unregelmäßige Verbreite-
rung der Basalmembranen.
Schlingen offen. Endothel-
schwellung. Mäßige Skle-
rose des Mesangiums.



BKS-Typ (untere Reihe):
kontinuierliche, z. T.
homogene Verbreiterung
der Basalmembranen.
Schlingen offen. Keine
auffällige Interposition
von Mesangialzellen.
Herdförmig deutliche
Endothelschwellung
(rechts unten).



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta- di- um	Nr.	AL- ter		Nie- ren- ge- wicht	Nie- ren- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN					Wesentliche Befunde
							Ø	N	Y	GN	
II	1	30	+	140	224	eitrige Meningitis	+				Framboesie - Osteomyelitis - eitrige Meningitis
II	2	65	+	130	300	Bronchopneumonie	+				"Pyelonephritis" - multiple Sklerose - Oesophaguskarzinom
II	3	71	+	100	295	Rechtsherzversagen	+				generalisierte Sklerodermie - Bronchopneumonie
II	4	44	+	235	510	Rechtsherzversagen	+				Mitralstenose - Rechtsherzhypertrophie - akute Niereninsuffizienz
II	5	54	+	170	380	Blutungsschock	+				Polycythämia vera - gastrointestinale Blutung - Bronchopneumonie
Rezi- div		alle									
II	6	52	+	210	660	Herzversagen	+				GN - Pleuraergüsse
II	7	71	+	80	635	Myocardinfarkt	+				GN - chron. Nierenversagen - Coronarsklerose Myocardinfarkt
II	8	46	+	90	420	Karzinom	+				GN - chron. Niereninsuffizienz - Coronarsklerose - Pankreas-Karzinom
II	9	46	+	135	530	Hirnmassenblutung	+				Bronchopneumonie

Tabelle 7b.: klinische Symptomatik / GN-Typ: membranös-mesangial-global / Subtyp: isomorph(1,2,3,4)...

Stadium II													
primär sklerosierend													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	Hy- per- to- nie	Oe- dem	Blu- tung allge- mein	Hb < 11g	Kre- ati- nin > 4mg%	Elektro- lytstö- rungen	Pro- tein- urie	Ery- urie	gran- zy- lin- der	Ver- laufs- dauer	Dia- lyse	Cyto- stase
1								+					
2								+					
3								+					
4		+											
5				gastro- intest. Blg.				?				peri- toneal	
Rezidivfälle:													
6		+			+			+					
7		+						+					
8		+			+	+		+					
9		+											

1.3.2. isomorph-global; primär sklerosierender Subtypus;

Stadium III

Die 2 Fälle zeigen fortgeschrittene globale feinfleckige Vermehrung der Mesangialmatrix der Glomerula, 1 Fall auch mäßige verstreute Vermehrung der Mesangialzellkerne. Es besteht eine gleichartige Verdickung der Basalmembranen, bei 1 Fall stellenweise mit Doppelkonturierung. Die Schlingenlumina sind stark eingeengt oder verödet. Hier und da Endothelschwellung. Durch Mesangialzellinterposition mit Schlingenverklebung sind die Glomerulumkonturen bei 1 Fall global, bei 1 Fall segmental abgerundet (Abb.16). Die proximalen Tubuli zeigen bei 1 Fall mäßige Epithelschwellung, beim anderen Fall auffällige Abflachung des Epithels mit beträchtlicher Lumenerweiterung. In den distalen Tubuli finden sich hyaline Zylinder. Interstitielle entzündliche Infiltrate fehlen, 1 Fall mit Hypertonie ergibt hochgradige fibröse Intimahyperplasie.

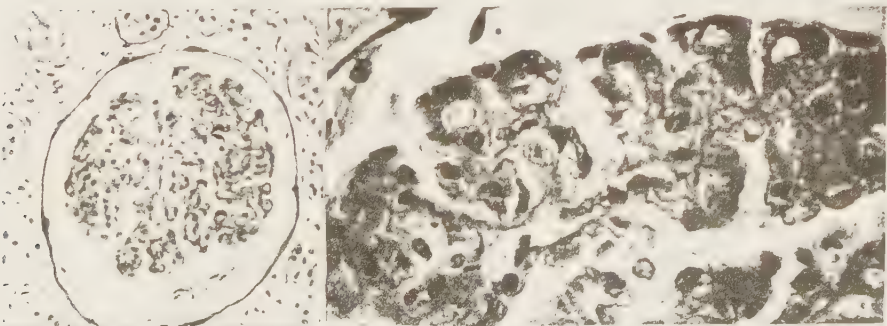
Es handelt sich um 2 Frauen von 23 und 27 Jahren.

Das Nierengewicht ist beträchtlich erniedrigt (125 und 145 g).

Das Herzgewicht liegt auch bei dem Fall mit Hypertonie im Normbereich (340 und 310 g).

Klinisch zeigte 1 Fall ein chronisches Nierenversagen (Hämodialyse) mit Proteinurie, Erythrozyturie, Kreatinineschöpfung, Elektrolytstörungen und Anämie. Der Tod erfolgte an einer Hirnmassenblutung. Der andere Fall zeigte terminal eine Anurie (Peritonealdialyse) im Verlauf eines protrahierten Schocks nach Uterusexstirpation. Harn- und Serumbefunde waren nicht zu eruieren.

Abb.16: Membranös-mesangiale GN; global-primär sklerosierend: Stadium III. BDS-Typ. Ungleichmäßige, inhomogene Verbreiterung der Basalmembranen. Schlingen verengt, z.T. verödet.



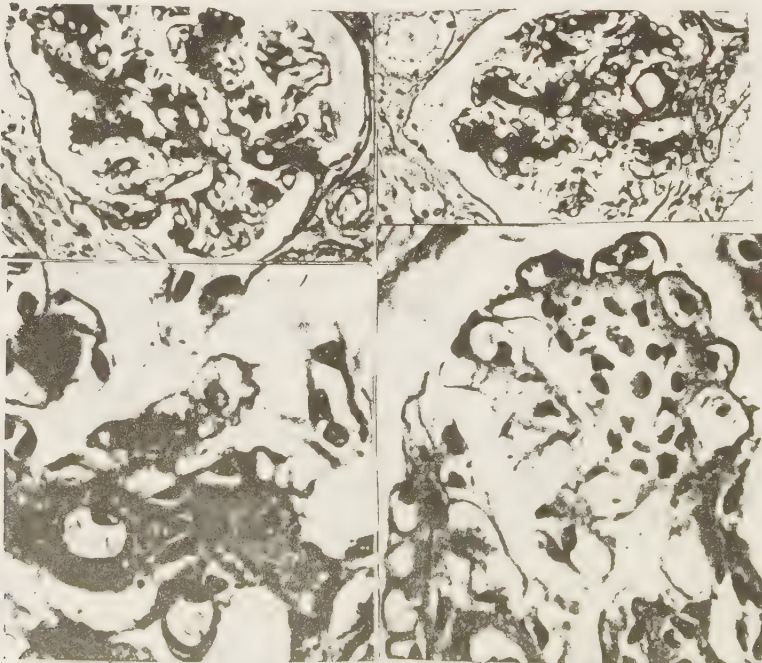
1.3.3. isomorph-axial; proliferativ-sklerosierender Subtypus;
Fälle mit einem Stadium I fehlen.

Stadium II:

Es finden sich 9 Fälle, davon 3 Rezidivfälle.

Die Glomerula (Abb.17) zeigen eine fein-streifig-fleckige, axial betonte Vermehrung der Mesangialmatrix. Diese ist bei 2 Fällen mit Diabetes besonders deutlich verbreitert und homogen (Abb.17). Nur herdförmig finden sich axial aufgereiht oder im verbreiterten Mesangium der Segmente vermehrt Mesangialzellkerne. Bei 2 Fällen mit Diabetes mellitus ist die segmentale Proliferation der Mesangialzellen so deutlich ausgeprägt, daß das Frühstadium einer lobulären GN vorliegt. Stellenweise greift die Mesangialmatrix auf die Schlingenmembranen über. Einzelne Schlingen ergeben eine geringe homogene Verdickung der gesamten Zirkumferenz der Basalmembran. Sie sind dann abgerundet aber nicht auffällig kontrahiert. Die Masse der Schlingen ist instabil, meist weit offen. Es besteht herdförmig eine geringe Endothelschwellung. Diese ist bei 7 Fällen sehr deutlich ausgeprägt. Nur 4 Fälle zeigen vereinzelt Mesangialzell-Interposition.

Abb.17: Membranös-mesangiale GN; axial-prolif. sklerosierender Subtyp. Stadium II. links BDS-Typ; rechts BKS-Typ



Die proximalen Tubuli ergaben deutliche Epithelschwellung, bei 1 Fall mit hyalin-tropfiger Eiweißspeicherung. Auffällig ist, daß in den distalen Tubuli nur bei 1 Fall spärliche hyaline Zylinder nachweisbar sind. Interstitielle entzündliche Infiltrate finden sich nur bei 1 Rezidivfall. 4 Fälle ergeben eine geringe, 1 Fall eine deutliche fibröse Intimahyperplasie der intrarenalen Arterienäste.

Das Geschlechtsverhältnis ist ausgeglichen. Das Lebensalter schwankt zwischen 22 und 83 Jahren (Mittelwert: 58,7 Jahre).

Das Nierengewicht liegt bei 5 Fällen über dem Normalgewicht. Die restlichen 6 Fälle zeigen ein deutlich vermindertes Nierengewicht (Mittelgewicht: 120 g). Das Herzgewicht ist bei 2 Fällen mit Cor pulmonale und bei 4 Fällen mit Hypertonie stark erhöht.

Klinisch bestand bei 2 Rezidivfällen eine chronische Niereninsuffizienz, einmal auf eine "Pyelonephritis" zurückgeführt. 4 weitere Fälle wurden als GN erkannt. Bei 7 Fällen ist eine Proteinurie angegeben. 7 Fälle verstarben an interkurrenten Todesursachen, 2 Fälle unter den Zeichen einer Urämie (Tab.8b).

Stadium III:

Es handelt sich um 1 Fall (männlich; 71 Jahre) mit Diabetes. Der Glomerulumbefund gleicht prinzipiell dem der Fälle mit Diabetes im Stadium II mit Andeutung einer lobulären GN. Doch sind an zahlreichen Glomerula einige abgerundete Schlingen mit Verdickung der Basalmembran stark kontrahiert oder verödet. Mitunter ist dieser Befund an ganzen Segmenten vorhanden. Subendotheliale Hyalineinlagerungen an zahlreichen Arteriolen sprechen für einen (klinisch nicht beachteten ?) Diabetes.

Das Nierengewicht beträgt 190 g, das Herzgewicht bei Hypertonie 560 g. Klinisch bestand ein Korsakow-Syndrom bei chronischem Alkoholismus sowie eine Proteinurie. Todesursache war eine arteriosklerotisch bedingte Encephalomalacie.

Ergänztive Befunde											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta-Nr. Autopsie	Alter	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Wesentliche Befunde											
11	1	4	+	230 455		rechts Herzversagen	+				GN - Bronchopneumonie - alte Lungentuberkulose mit Pneumolyse - Cor pulmonale
11	2	22	+	215 700		rezidiv. Lungenembolie	+				GN
11	3	66	+	190 700		Herzversagen	+				GN - Hypertonie - Diabetes
11	4	83	+	113 455		Kleinhirnbliutung	+				M. Paget - Hypertonie
11	5	68	+	145 410		Myocardinfarkt	+				KHK - Diabetes - Gicht - Leriche-Syndrom
11	6	3	+	130 470		Rechts Herzversagen	+				Cor pulmonale - alte Lungenthrombose - Lungenkarzinom
11	7	58	+	115 375		Lungenthrombose	+				progressive Paralyse - Mesenteritis - chron. Pankreatitis
11	8	61	+	125 520		Uraemie					Pyelonephritis - chron. Niereninsuffizienz - chron. Leucocythälie - Hypertonie
11	9	50	+	95 590		Uraemie					GN - chron. Niereninsuffizienz - Diabetes - KHK - Hypertonie

Tabelle 8b.: Klinische Symptomatik / GN-Typ: membranöse GN, 2. St. / Subtyp: isomorph/2.2.2. Stadium II

Ergänztive Befunde											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta-Nr. Autopsie	Alter	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Wesentliche Befunde											
1	1	4	+	230 455		rechts Herzversagen	+				GN - Bronchopneumonie - alte Lungentuberkulose mit Pneumolyse - Cor pulmonale
1	2	22	+	215 700		rezidiv. Lungenembolie	+				GN
1	3	66	+	190 700		Herzversagen	+				GN - Hypertonie - Diabetes
1	4	83	+	113 455		Kleinhirnbliutung	+				M. Paget - Hypertonie
1	5	68	+	145 410		Myocardinfarkt	+				KHK - Diabetes - Gicht - Leriche-Syndrom
1	6	3	+	130 470		Rechts Herzversagen	+				Cor pulmonale - alte Lungenthrombose - Lungenkarzinom
1	7	58	+	115 375		Lungenthrombose	+				progressive Paralyse - Mesenteritis - chron. Pankreatitis
1	8	61	+	125 520		Uraemie					Pyelonephritis - chron. Niereninsuffizienz - chron. Leucocythälie - Hypertonie
1	9	50	+	95 590		Uraemie					GN - chron. Niereninsuffizienz - Diabetes - KHK - Hypertonie

1.3.4. isomorph-axial; primär sklerosierender Subtypus;

Stadium I:

Die Glomerula (Abb.18) ergeben eine geringe Matrixverbreiterung des Achsen-"Skelets" ohne Vermehrung der Mesangialzellen. Die Schlingen sind weit offen und zeigen stellenweise Endothelschwellung. Die Basalmembranen sind überwiegend homogen und glatt konturiert, langwellig gefaltet. Mitunter sind die Basalmembranen in der gesamten Zirkumferenz homogen verdickt. Dieser Befund findet sich auch an Stellen, an denen eine nur minimale Verbreiterung der axialen Matrix besteht.

2 Fälle ergeben eine angedeutete bzw. auffällige Zytoplasmascwellung des parietalen Kapselepithels.

Es besteht eine Ähnlichkeit mit der hepatischen und diabetischen Glomerulopathie. Bei je 1 Fall bestanden Leberzirrhose bzw. Diabetes mellitus. Bei 3 weiteren Fällen fehlten diese Grundleiden (genuine Fälle). Für eine Bewertung als GN auch bei den anderen beiden Fällen spricht die z. T. deutliche Endothelschwellung.

Als weitere Nierenbefunde sind zu erwähnen: Schwellung der proximalen Tubulusepithelien, hyaline Zylinder in den Sammelröhrchen (2 Fälle), arteriolosklerotische Rindennarben (1 Fall).

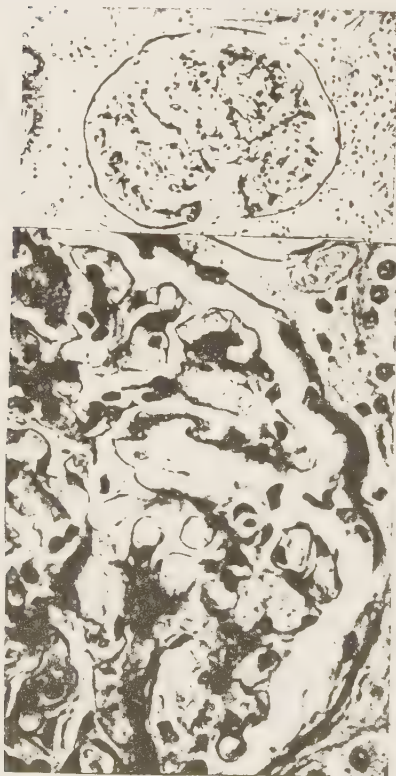
Es handelt sich um 2 Frauen und 3 Männer zwischen 28 und 63 Jahren (Tab.9a). Das Nierengewicht von 3 Fällen liegt zwischen 170 g und 230 g, bei der 28jährigen Frau steht das Gewicht von 105 g offenbar in Relation zur geringen Körpergröße (155 cm).

Die weiteren Sektions- und klinischen Befunde (Tab.9b) variieren. Auffällig ist, daß bei 3 von 4 Fällen eine akute nekrotisierende Pankreatitis bestand, in 2 Fällen verbunden mit einem akuten Nierenversagen.

Abb.18: Membranös-mesangiale GN; axial-primär sklerosierend
Stadium I

BDS-Typ:

Schlingen weit offen.
Basalmembranen blaß-rosa
oder kurzstreckig verdickt,
instabil. Keine auffällige
Vermehrung der Mesangial-
zellen.



BKS-Typ:

Schlingen erweitert. Langstreckige,
aber nur geringgradige Verdickung
der Basalmembranen. Keine auf-
fällige Vermehrung der Mesangial-
zellen. Herdförmig Endothel-
schwellung.



1	2	3	4	5	6	7	8				9	10	11	12
Sta- Nr.	Al- ter	♂	♀	Nie- re- ge- wiche	Herz- ge- wiche	Todesursachen in Bezug zur GN	♂	M	Y	GN	Wesentliche Befunde			
1	1	28	+	(105)	(275)	akutes Nierenversagen					+		akute nekrotisierende Pankreatitis	
1	2	41	+	230	665	akutes Nierenversagen					+		Oedeme Nekrotis. Pankreatitis mit retroperitonealem Abszess	
1	3	32	+	180	400	Bronchopneumonie					+		Bewußtlosigkeit - Streckkrämpfe	
1	4	44	+	170	480	Hirnblutung					+		Nekrotis. Pankreatitis - Diabetes - "Pyelo- nephritis"	
1	5	67	+			Nierenversagen					+			

[illegible]

1.3.5. Membranös-mesangiale GN; anisomorph-global;
proliferativ-sklerosierender Subtypus - Stadium III

Es handelt sich um 6 Fälle, bei denen die Glomerula Strukturveränderungen wie bei den Stadien I - III des GN-Typus 1.3.1. zeigen (Abb. 19). Außerdem finden sich zahlreiche verödete Glomerula, die z. T. restliche Kernstrukturen enthalten (Stadium IV). Auffällig ist, daß in den verödeten Glomerula, vereinzelt auch in Glomerula mit dem Stadium III rundliche oder gestreckte, relativ scharf begrenzte, intensiv PAS-rote homogene zellfreie Einlagerungen nachweisbar sind (Abb. 19). Die Stadieneinteilung III besagt nicht, daß Glomerula mit diesem Stadium überwiegen; 1 Fall zeigt zahlenmäßig überwiegend Glomerula mit dem Stadium II. Die Stadieneinteilung III bezieht sich darauf, daß dieses Stadium von mehreren Glomerula erreicht bzw. in Richtung des Glomerulum-Stadiums IV überschritten ist.

Die übrigen Nierenbefunde entsprechen weitgehend denen des isomorphen Stadium III: Erweiterung der proximalen Tubuli (meist mit Abflachung der Epithelien), hyaline Zylinder in den distalen Tubuli, interstitielle und zellinfiltrate. Die den verödeten Glomerula zugehörigen Tubuli sind atrophisch; dazwischen besteht eine mäßige Fibrose des Interstitiums. Subkapsulär sind lymphozytär infiltrierte Rindennarben entwickelt. 3 Fälle ergeben mäßige, 1 Fall deutliche Intimasklerose der Arterien.

Es handelt sich um 4 Frauen und 2 Männer zwischen 40 und 80 Lebensjahren (Tab.10a)

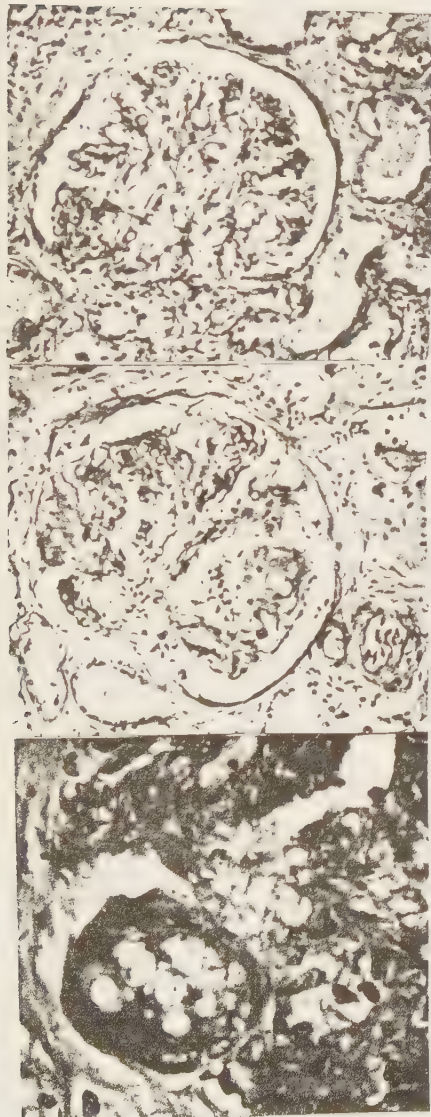
Das Nierengewicht liegt bei 2 Fällen im Normbereich, ist aber bei den anderen 4 Fällen stark auf 80g bis 115g reduziert (Tab.10a). Das Herzgewicht überschreitet bei 5 Fällen deutlich (460g) bis beträchtlich (535g - 810g) das kritische Herzgewicht.

Die weiteren Sektions- und die klinischen Befunde (Tab.10b) variieren. Bei 5 Fällen bestand eine chronische Niereninsuffizienz, die nur bei 2 Fällen als Folge einer GN bewertet wurde. 2 Fälle hatten einen Diabetes mellitus; bei 1 Fall fand sich eine Leberzirrhose. Diese 3 Fälle unterscheiden sich in Bezug auf den morphologischen Nierenbefund aber nicht von den weiteren 3 Fällen. Bei 3 Fällen wird eine Proteinurie angegeben, bei 2 Fällen eine Hypertonie.

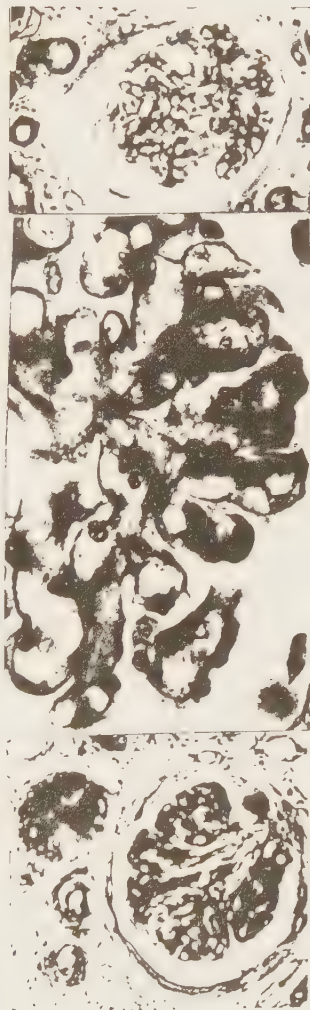
Die Todesursache war in 4 Fällen wesentlich das Nierenversagen; 2 Fälle verstarben an interkurrenten Todesursachen.

Abb.19: Membranös-mesangiale GN; anisomorph
global-proliferativ sklerosierender Subtypus
Stadium I, II, III, IV

BDS-Typ



BKS-Typ



I

II

III

IV

10a:	Sektionsbefunde /	membranos-mesangial-globul	Subtyp:	anisomorph/1.3.5. -
Tabelle		GN-Typ:	proliferativ-sklerosierend	Stadium III

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta-Nr.	Al- di- um	Al- ter	♂ ♀	Nie- ren- ge- wicht	Nie- ren- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN	ø	M	T	GN	Wesentliche Befunde
III 1		54	+	115	535	Uraemie - Herzversa- gen				+	Chron. Niereninsuffizienz - HKK - alter Herzinfarkt - Diabetes
III 2		80	+	115	650	Herzversagen				+	GN - chron. Niereninsuffizienz - alte Thrombose Li. A. renalis
III 3		70	+	175	810	Uraemie				+	GN - chron. Niereninsuffizienz - Hypertonie
III 4		51	+	195	570	Lungen thrombolie	+				Pickwick-Syndrom - Diabetes - diabetische Gangrän
III 5		40	+	80	460	Uraemie				+	Chron. Niereninsuffizienz - Pannyplopathie
III 6		69	+	110	360	Coma hepaticum	+				Chron. Niereninsuffizienz - Lebercirrhose - OP eines HVC-Tumors

Tab. 10b	Klinische Symptomatik / GN-Typ	membranöse, mesangiale, glomeruläre proliferativ-sklerosierend	Subtyp: <i>g01sg0t0b011333...</i>	Stadium III
Tabelle 10b	Klinische Symptomatik / GN-Typ	membranöse, mesangiale, glomeruläre proliferativ-sklerosierend	Subtyp: <i>g01sg0t0b011333...</i>	Stadium III

[illegible]

1.3.6. Membranös-mesangiale GN; anisomorph-global;
primär sklerosierender Subtypus - Stadium III.

8 Fälle zeigen Glomerulumbefunde wie bei den Stadien I - III des analogen isomorphen GN-Typus 1.3.2. Auffällig ist die Diskrepanz zwischen der fehlenden oder nur angedeuteten Mesangialzellvermehrung und der meist deutlichen Endothelschwellung. Glomerula im Stadium III ergeben häufig eine Doppelkonturierung der verdickten Basalmembranen (Abb. 20), insbesondere bei Übergängen zum Stadium IV. Bei 5 Fällen finden sich im Glomerulum Stadium III vereinzelt kleine homogene, unscharf begrenzte PAS-rote subendotheliale Einlagerungen. Das Glomerulum-Stadium IV ist dadurch charakterisiert, daß bei dem Schrumpfungsprozeß eine feine Fältelung der zunächst abgerundeten stark verdickten Basalmembranen erfolgt, zwischen denen die kollabierten ehemaligen Schlingenlumina als feinste Aufhellungsstreifen noch erkennbar sind (Abb. 20). Mitunter liegen in diesen Streifen, später dann eingemauert in die dicht aneinandergerückten Basalmembranen, einzelne aufgehellte Kerne (der Endothelien?).

Die proximalen Tubuli sind mittelweit und zeigen meist eine flach-zylindrische Epithelauskleidung. Bei 2 Fällen sind die Epithelien deutlich geschwollen. Die distalen Tubuli enthalten immer meist zahlreiche hyaline Zylinder. Bei allen Fällen bestehen mehr oder weniger stark ausgeprägte interstitielle Rindeninfiltrate, bei 3 Fällen kleine Rindennarben. Die Tubuli der verödeten Glomerula sind atrophisch, zwischen ihnen besteht eine mäßige interstitielle Fibrose. 4 Fälle zeigen mäßige, 2 Fälle nur geringgradige Intimafibrose der Arterien, davon 2 Fälle mit einer mittelgradigen Lumenstenosierung.

Es handelt sich um 6 Männer und 2 Frauen im Alter zwischen 15 und 68 Jahren (Tab.11a).

Das Nierengewicht liegt bei 3 Fällen im Normbereich (160g - 185g), bei 5 Fällen unter 140g (Tab.11a).

Das Herzgewicht ist bei dem 15jährigen Knaben und bei 2 weiteren Fällen normal (bis 400g), bei 5 Fällen erhöht (420g - 700g).

Die wesentlichen Sektionsbefunde sind Tabelle 11a zu entnehmen.

Klinisch bestanden bei 7 Fällen eine chronische Niereninsuffizienz bzw. Urämie mit Kreatininwerten über 4 mg% und eine Proteinurie, davon in 4 Fällen kombiniert mit Erythrozyturie, sowie eine deutliche Anämie. Diese 7 Fälle zeigten klinisch auch eine Hypertonie. Soweit eine pathogenetische Klassifizierung des Nierenleidens

durchgeführt wurde, ergab sich bei 3 Fällen die Diagnose "Pyelonephritis", einmal die Diagnose "chronisch-interstitielle Nephritis".

2 Fälle verstarben an interkurrenten Todesursachen, 6 Fälle an den Auswirkungen der GN.

Abb.20: Membranös-mesangiale GN; anisomorph - global primär sklerosierend; nur BKS-Typ.

1 = minimal changes; 2 und 3 = Stadium I

4 = Stadium III; 5 = Stadium IV mit "deposits"

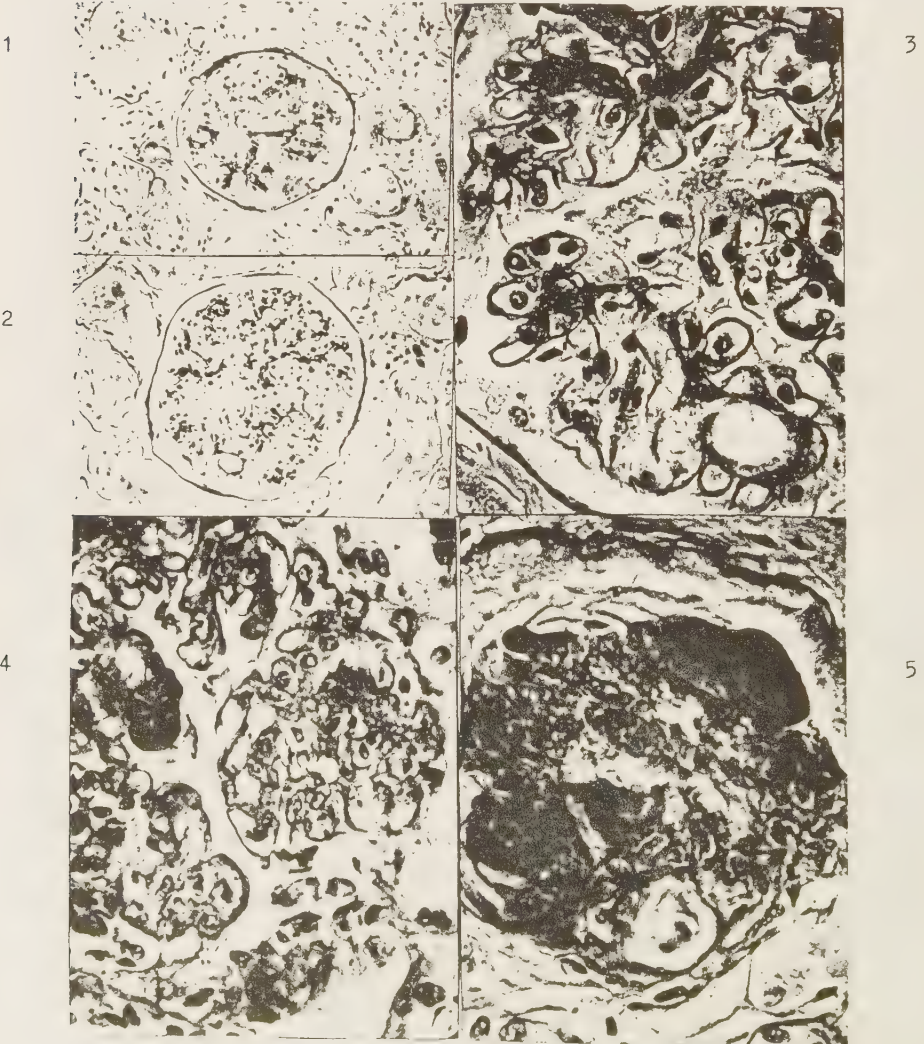


Tabelle 11a: Sektionsbefunde / GN-Typ: membranös-mesangial-global / Subtyp: anisomorph/1.3.6. - Stadium III
primär sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7				8	9	10	11	12
Sta-Nr. di-um	Alter	♂	Nieren-ge-wicht	Herz-ge-wicht	Todesursachen in Bezug zur GN				Ø	M	T	GN	Wesentliche Befunde	
III 1	53		+	160	400	Uraemie							+	Uraemie - Lebercirrhose
III 2	64	+		110	515	Uraemie							+	"Chronisch-interstitielle Nephritis" - Uraemie
III 3	31	+		105	420	Uraemie							+	Uraemie - Elektrolytstörung - Pseudo-eklampsie
III 4	40	+		135	700	Hirnblutung							+	Uraemie
III 5	(15)	+		15	(215)	Uraemie							+	"Pyelonephritis" - Uraemie
III 6	71	+		135	400	Bronchopneumonie							+	"Pyelonephritis" - Glioblastom
III 7	68	+		(165)	590	Myocardinfarkt							+	"Pyelonephritis" - KHK - Carotisstenose - Diabetes
III 8	62	+		185	455	Blutungsschock							+	Chronische Niereninsuffizienz - Ulcus duodeni - Bronchopneumonie

Tabelle 11b: Klinische Symptomatik / GN-Typ: membranös-mesangial-global / Subtyp: anisomorph/1.3.6. - Stadium III
primär sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial-symptome	Hypertonie	Ödem	Blut im Harn	HbC	Kreatinin	Elektrolytstörungen	Proteinurie	Erythrozyturie	Granulatur	Verlaufs-dauer	Dialyse	Cyto-stase
1	Gesichtsoedem, Ascites	+	+	+	+	+					einige Monate		
2	Augentümlern, Parasitien	+	+	+	+	+					einige Monate		
3	Brechdurchfall, Kopfschmerz	+	+	+	+	+			+		2 Monate		
4	Schwindel, Brechreiz	+	+	+	+	+			+		10 Jahre pD		
5		+	+	+	+	+			+				
6	Harninkontinenz	+	+	+	+	+			+				
7	Cludicatio intermittens	+	+	+	+	+			+				
8	Gewicht ↓, Kopfschmerz	+	+	+	+	+			+		6 Wochen	HD	Endoxan

1.3.7. Membranös-mesangiale GN; anisomorph-axial;

proliferativ-sklerosierender Subtypus - Stadium III

Die 17 Fälle zeigen überwiegend Glomerula im Stadium III. Außerdem finden sich einige Glomerula mit dem Stadium II mit den Strukturen, wie sie bei dem isomorphen GN-Typ 1.3.3. beschrieben wurden.

Der Anteil von Glomerula im Stadium IV variiert.

Das Stadium III (Abb. 21) ist charakterisiert durch eine axial betonte, meist homogene, Z.T. feinstreifige Vermehrung der Mesangialmatrix mit nur mäßiger Vermehrung der Mesangialkerne. Dadurch kommt es zu einer deutlichen "Verlängerung" der Achsen mit beträchtlicher Vergrößerung der Glomerula. Von diesem Befund aus ergeben sich zwei Variationsmöglichkeiten:

a) Bei der "axialen Variante" bleibt der Dickendurchmesser der Matrix in den Segmenten schmal und bildet gewissermaßen nur die Fortsetzung der Achsen des Glomerulumgerüsts. Die Segmentkapillaren sind teils instabil und weit offen, teils deutlich konturiert und eingeengt. Sie zeigen herdförmig eine unterschiedliche Verbreiterung der Membranen durch ein "zangenartiges" Übergreifen der Segmentmatrix. Andere Schlingen ergeben eine vollständige Verdickung der Basalmembran, z. T. mit angedeuteter Doppelkonturierung. Die Verdickung der Basalmembranen, z. T. mit angedeuteter Doppelkonturierung, kann auch gleichmäßig alle Schlingen des Segments betreffen, so daß Wabenmuster wie beim Stadium II der isomorph-globalen GN (Typ 1.3.1.) entstehen.

Eine Interposition von Mesangium-Zellkernen ist nur mäßig ausgeprägt.

Charakteristisch ist die Ausbildung von subendothelialen "deposits". Bei 15 Fällen finden sich in den Basalmembranen herdförmige homogene, stark PAS-positive subendotheliale Ablagerungen mit starker Einengung des Lumens. Mitunter sind diese "deposits" in breiten Ringen angeordnet, die im Zentrum nur noch ein minimales, optisch leeres Lumen aufweisen. Die herdförmigen "deposits" finden sich auch vereinzelt subendothelial an den Vasa afferentia; dabei ergibt sich keine Beziehung zu einem klinisch diagnostizierten Diabetes mellitus.

Bei 3 Fällen sind "deposits" in den Schlingenmembranen nur spärlich nachweisbar; bei 2 Fällen fehlt dieser Befund.

b) Die zweite Variante entspricht der sog. "lobulären GN". Diese wird bedingt durch eine scheibenförmige, oval und rund konturierte beträchtliche Matrixvermehrung im Gerüst der Segmente. In der

Matrix liegen verstreut vermehrte kleine, meist aufgehellte Mesangialzellkerne. Um diese Scheiben liegen im Frühstadium noch einige instabile neben scharf konturierten Schlingen. Später ist die Scheibe besetzt von kontrahierten abgerundeten Schlingen mit diffuser Verdickung der Basalmembranen, z. T. mit angedeuteter Doppeltkonturierung, sowie mit starker Einengung des Lumens. Dabei sind benachbarte Schlingen miteinander "verklebt", so daß eine Abrundung der Segmentkontur resultiert. Der Befund läßt sich - anschaulich ausgedrückt - vergleichen mit der Struktur eines "Tot-schlägers", wenn man sich vorstellt, daß die Fingerringe an einer scheibenförmigen "Handplatte" befestigt sind.

Von Bedeutung ist:

Die Variante a) findet sich bei allen 17 Fällen; bei 9 Fällen ausschließlich. Bei 2 der restlichen 8 Fälle ist die lobuläre Variante nur vereinzelt ausgebildet. 6 Fälle zeigen diesen Befund so häufig, daß sie dem lobulären GN-Typ zuzuordnen sind.

8 Fälle ergeben eine gering bis deutlich ausgebildete extrakapilläre Komponente vom proliferativen oder sklerosierenden Typ. Dabei ergibt sich keine Beziehung zu einer Präferenz der "axialen" oder der "lobulären" Variante.

Im Stadium IV (Abb. 22) sind die Glomerula mäßig geschrumpft und bestehen aus einer zellfreien streifigen, PAS-roten Substanz, in der vereinzelt feinste aufgehellte Linien (Reste der Schlingenumina?) erkennbar sind. Auffällig ist bei 15 Fällen die Einlagerung einer intensiv PAS-roten homogenen Substanz in Balkenform oder Scheibenform, z. T. mit einem aufgehellten "Punkt" im Zentrum. Hierbei handelt es sich um die beim Stadium III beschriebenen subendothelialen "deposits". Bei den Fällen mit extrakapillärer Komponente sind einige verödete Glomerula von einer ring- oder halbmondförmigen Fibrosezone des äußeren Kapselblattes umgeben.

Im übrigen zeigen die Nieren der 17 Fälle die folgenden Befunde: Die proximalen Tubuli um Glomerula im Stadium III sind deutlich, z. T. beträchtlich erweitert, ihre Epithelien geschwollen, das Lumen lichtoptisch leer. In den distalen Tubuli liegen bei 15 Fällen einzeln bis reichlich hyaline Zylinder.

Das Tubulussystem der verödeten Glomerula ist stark atrophisch verändert. Damit ist eine interstitielle Fibrose korreliert. Bei 4 Fällen besteht eine homogene stark PAS-rote Basalmembranverdickung um die atrophischen Henle-Schleifen und Schaltstücke.

4 Fälle zeigen eine beträchtliche, 2 Fälle eine geringe und 3 Fälle eine minimale Ausbildung von lympho-histiozytären Rindeninfiltraten. Bei 8 Fällen fehlen diese. 10 Fälle ergeben eine geringe bis mäßige Intimafibrose der Arterienäste. Bei 7 Fällen ist das Arteriensystem unauffällig.

Abb.21: Membranös-mesangiale GN; anisomorph-axial;
proliferativ-sklerosierender Subtyp:

BKS-Typ; Stadium
II und III

BDS-Typ; Stadium II und III.
lobuläre Variante (a und b).



Das Geschlechtsverhältnis ist unauffällig (Tab.12a).

Das Nierengewicht ist bei 15 Fällen bekannt (Tab.12a). Es liegt bei 3 Fällen im Normbereich, bei 12 Fällen ist es deutlich bis hochgradig vermindert (50g - 150g).

Das Herzgewicht bei 14 Fällen (Tab.12a) übersteigt 400g 12x (410g - 690g).

Die übrigen Sektionsbefunde sind uneinheitlich.

Klinisch (Tab.12a und b) wurde bei 9 Fällen eine Hypertonie diagnostiziert. 7 Fälle zeigten Ödeme, 6 Fälle eine chronische Anämie, z. T. kombiniert mit Ödemen. Der Kreatininwert lag 7mal chronisch über 4 mg%, 2mal nur terminal. Elektrolytstörungen bestanden bei 5 Fällen. Proteinurie wird bei 8 Fällen angegeben, davon je 1 Fall mit Erythrozyturie bzw. granulierten Zylindern im Urinsediment. Bei 13 Fällen bestand eine chronische, bei einem weiteren Fall eine terminal-akute Niereninsuffizienz.

Das Nierenleiden wurde klinisch 4mal als Pyelonephritis, 3mal als GN, 1mal als Kimmelstiel-Wilson-Syndrom gedeutet; bei 5 weiteren Fällen mit chronischer Niereninsuffizienz ist eine eindeutige Diagnose aus den Krankengeschichten nicht ersichtlich.

1.3.7. Stadium IV

Im Stadium IV überwiegen die fortgeschritten verödeten Glomerula neben zahlreichen Glomerula im Stadium III, während Glomerula mit dem Stadium II nur vereinzelt nachweisbar sind. Nur bei 2 von den 4 Fällen ist an einigen Glomerula der lobuläre Subtypus erkennbar. 3 Fälle zeigen eine geringgradig ausgeprägte fibrosierende extrakapilläre Komponente. Der Glomerulumbefund entspricht nicht dem einer diabetischen Glomerulusklerose.

Die übrigen Nierenbefunde entsprechen denen des Stadium III: Erweiterung und Epithelschwellung der proximalen Tubuli um Glomerula im Stadium II, Verdickung der Basalmembranen um atrophisierte Tubuli, einige hyaline Zylinder in distalen Tubuli. Bei 3 Fällen bestehen beträchtliche, bei 1 Fall nur geringgradige interstitielle entzündliche Infiltrate. Eine fibröse Intimahyperplasie der Arterien findet sich geringgradig bei 2 Fällen, stärkergradig bei 1 Fall. Es handelt sich um Männer im Lebensalter zwischen 36 und 71 Jahren. Das Nierengewicht liegt zwischen 70g bis 160g, das Herzgewicht zwischen 440g und 590g (Tab.12a).

Klinisch werden bei 3 Fällen Hypertonie und Diabetes mellitus ange-

geben; bei 1 Fall bestand eine Leberzirrhose. Bei allen Fällen bestand eine chronische Niereninsuffizienz, bei 1 Fall Oedeme. 3mal fand sich eine Anämie und eine Erhöhung des Kreatininwertes, bei allen Fällen eine Proteinurie. 1mal wurden granulierte Zylinder nachgewiesen. Eine Bewertung des Nierenleidens als GN fehlte in den Krankengeschichten.

Todesursache war 2mal eine Urämie, 1mal ein Coma, klinisch gedeutet als Coma diabeticum. 1 Fall verstarb an Myokardinsuffizienz bei altem Infarkt und Coronarsklerose.

Abb.22: Membranös-mesangiale GN; anisomorph-axial; proliferativ-sklerosierender Subtypus. Glomerulum-Stadium IV. Endothelreste (obere Reihe). Homogene "deposits" (untere Reihe).

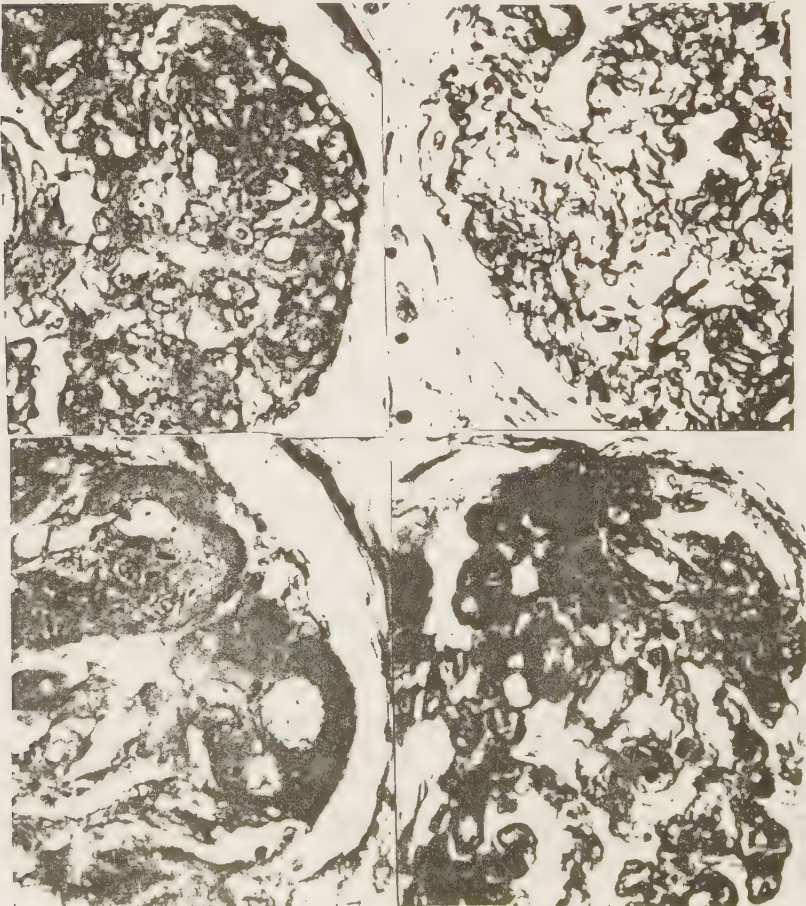


Tabelle 12b: Klinische Symptomatik / GN-Typ: membranös-mesangial-axial / Subtyp: anisomorph/1.3.7.7. / Stadium III und IV
proliferativ-sklerosierend

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial-symptome	Hyper-tonie	Oe-dem	Blut-ung allge-mein	Hb < 11g%	Kre-ati-nin > 4mg%	Elektro-lytstör-ungen	Pro-tein-urie	Ery-urie	gran-Zy-lin-der	Ver-laufsdauer	Dia-lyse	Cyto-stase
1		+	++			+						HD + PD	
2	Dyspnoe, Oedeme		+		+	+		+	+		einige Jahre		
3													
4	Herzrhythmusstörung, Unterschenkeloedeme	+	+		+	+	+	+					
5	Pyelonephritis		+			+	+	+	+			PD	
6	retrosternale Schmerzen	+			+	+					2 Wochen		
7	Kopfschmerz, Schwindel			Intest. bltg.				+			einige Wochen		
8	Dyspnoe, Erbrechen, Kopfschmerz	++	+	Petechien	+		+	+				PD	
9													
10	TIA	+			terminal		+	+					
11	Gewicht ↓, Apathie	+	+		terminal			+		++			
12				blut. Ulcus duod.	+	terminal							
13		+											
14	generalis. Anfälle	+	+		+	+	+	+	+		einige Wochen		
15	Kollaps, Asystolie	+				+		?		?			
16													
17													
Stadium IV:													
1	Gewicht ↓, Kopfschmerz	+					+	+			einige Monate		
2	Sehverschlechterung	+	+		+	+		+		+	einige Tage	PD	
3	Schwäche, Sehstörung	+			term. +	terminal +		+			einige Wochen	PD	
4	Gelenkschmerzen Beine				+	+		+			8 Tage		

1.3.8. Membranös-mesangiale GN; anisomorph-axial;
primär sklerosierender Subtypus - Stadium IV:

Bei 2 von 5 Fällen überwiegen Glomerula mit den fortgeschrittenen Stadien III und IV. Bei den anderen 3 Fällen finden sich auch Glomerula mit den Stadien I und II, meist mit auffälliger Größe der Glomerula. Das Stadium I entspricht dem des isomorphen Subtypus (1.3.4).

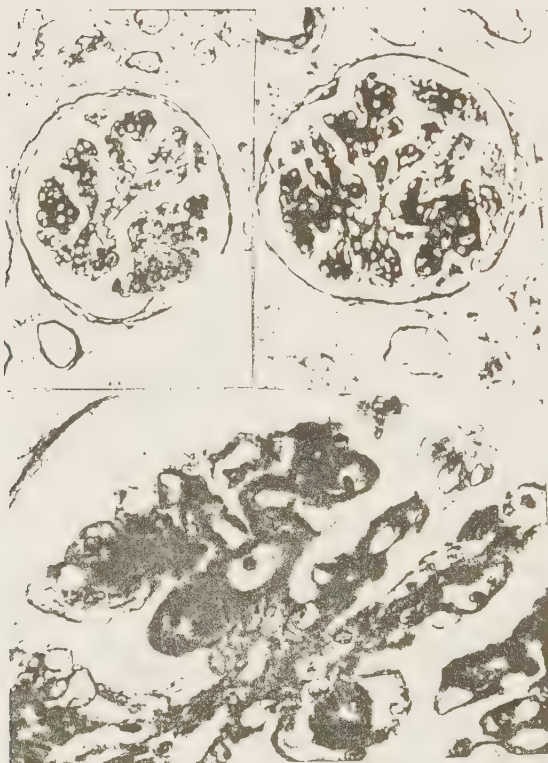
Im Stadium II und III (Abb.23) bleibt die Verbreiterung des Mesangiums weitgehend konstant. Man hat den Eindruck, daß sich die Mesangial-Achse in die Länge streckt. Dadurch werden die abgerundeten Schlingenkonturen auseinandergezogen und "hängen" gewissermaßen wie "Trauben an einem Ast". "Lobuläre" Strukturen fehlen. Nur gelegentlich bilden Segmente ein Konvolut aus miteinander "verbackenen" Schlingen. Dabei bleibt die Segmentmatrix relativ schmal. Die Basalmembranen der Schlingen sind streifig verdickt, stellenweise mit angedeuteter Doppelkonturierung. Auffällig ist bei allen Fällen eine Endothelschwellung. Diese bleibt bestehen, wenn die Schlingenlumina im Stadium III zunehmend kontrahiert werden. 2 Fälle ergeben im Glomerulum-Stadium III deutliche, im Stadium III und IV beträchtliche homogene, stark PAS-rote, unscharf oder scharf begrenzte "deposits" in den Schlingenmembranen wie bei dem proliferativ-sklerosierenden Subtypus (1.3.7), vereinzelt mit Schaumzellen im Restlumen.

Im Glomerulum-Stadium IV (Abb.24) besteht ein ähnlicher Befund wie bei dem Subtypus 1.3.7. Doch ist eine Tendenz zur Parallellagerung feiner heller Streifen erkennbar, welche Restlumina entsprechen, in denen noch schattenhaft Endothelien erkennbar sind.

Bei 3 Fällen findet sich eine segmentale Betonung des Befundes, d.h.: ein Teil der Segmente eines Glomerulums zeigt noch den Befund des Stadiums I, während andere Segmente bereits dem Glomerulum-Stadium II oder III entsprechen.

Alle Fälle ergeben den Befund einer geringgradig, bei 1 Fall sehr deutlichen, extrakapillären Komponente, Überwiegend vom fibrosierenden Typ. Die proximalen Tubuli der Glomerula im Stadium II und III sind stark erweitert und zeigen z.T. Epithelschwellung. Sie sind bei 3 Fällen ausgefüllt mit homogen geronnenen, schwach angefärbten Eiweißmassen. In den zugehörigen distalen Tubuli finden sich hyaline Zylinder, mit Ausnahme eines Falles. Die Basalmembranen atrophischer Tubuli sind homogen verdickt und ergeben starke

Abb.23: Membranös-mesangiale GN; anisomorph-axial
primär sklerosierend. Stadium II, segmental
bereits Stadium III. Detailvergrößerung:
ringförmige "deposits"; Endothelreste;
keine mesangiale Proliferation.



PAS-Reaktion. In diesen Bezirken besteht eine unterschiedliche Fibrose des Interstitiums. Chronisch-entzündliche Rindeninfiltrate finden sich bei allen Fällen. 4 Fälle zeigen eine deutliche bis beträchtliche Intimahyperplasie der Arterien, bei 2 Fällen mit stärkergradiger Einengung des Lumens.

Das Geschlechtsverhältnis ist ausgeglichen. Das Lebensalter (Tab.13a) liegt zwischen 31 und 72 Jahren.

Das Nierengewicht ist bei 4 Fällen bekannt und ist stark auf 65 g bis 125 g vermindert. Das Herzgewicht bei diesen Fällen liegt zwischen 420 g und 700 g.

Klinisch (Tab.13b) wird bei 3 Fällen eine Hypertonie angegeben. Auf Grund des erhöhten Herzgewichtes hat diese aber bei allen 5 Fällen bestanden. Bei allen Fällen bestand eine chronische Niereninsuffizienz, welche bei 4 Fällen als eine GN-Folge gewertet wurde. 3 Fälle zeigten eine chronische Anämie sowie eine Proteinurie. Bei 1 Fall wurden Erythrozyten bzw. granulierte Zylinder im Harnsediment nachgewiesen.

Bei allen Fällen stand die Todesursache in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem GN-Grundleiden.

Abb.24: Membranös-mesangiale GN; anisomorph-axial;
primär sklerosierend
Stadium III und IV

Stadium IV. Endothelreste.

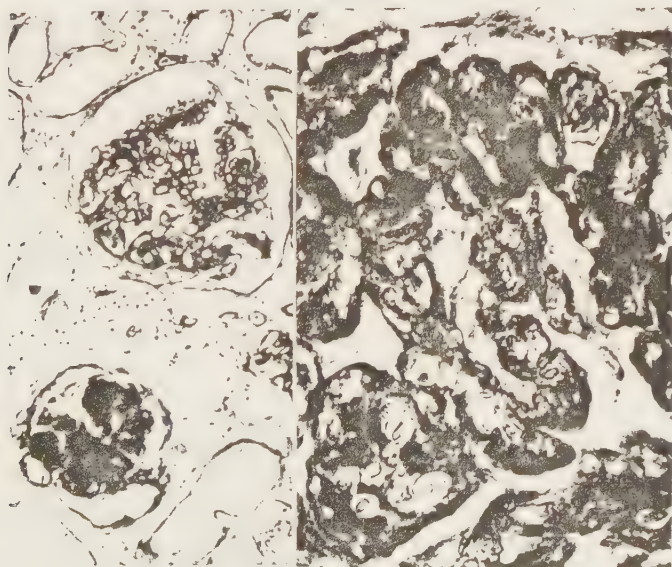


Tabelle 13a: Sektionsbefunde / GN-Typ: membranös-mesangial-axial Subtyp: anisomorph/1,3,8,... Stadium IV

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta- di- um	Nr.	Al- ter	♂ ♀	Nie- ren- ge- wicht	Herz- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN			Wesentliche Befunde		
							Ø	M	T	GN	
IV	1	31	+			Hirnblutung				+	GN - Uraemie - Hypertonie
IV	2	71	+	105	570	Herzversagen				+	GN - chron. Niereninsuffizienz - KHK
IV	3	72	+	65	515	Herzversagen				+	Uraemie - KHK
IV	4	42	+	110	700	Uraemie				+	GN - chron. Niereninsuffizienz - Hypertonie
IV	5	35	+	125	420	Herzversagen, Beatmungslunge				+	GN - chron. Niereninsuffizienz - Hypertonie

Tabelle 13b.: Klinische Symptomatik / GN-Typ: membranös-mesangial-axial / Subtyp: anisomorph/1,3,8,... Stadium IV

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	Hy- per- to- nie	Oe- dem	Blut- ung allge- mein	Hb < 11g%	Kre- ati- nin > 4mg%	Elektro- lytstö- rungen	Pro- tein- urie	Ery- urie	gran- zy- lin- der	Ver- laufs- dauer	Dia- lyse	Cyto- stase
1	Tonsillitis, Gelenk- schmerzen	+			+	+			+			PD	
2	Kopfschmerz, Müdigkeit	+			+		+				einige Wochen		
3	akute Dyspnoe	+			+			+		+			
4												HD	
5													

1.4. Perimembranöse GN

Synonyma: Epimembranöse GN - ZOLLINGER u. MIHATSCH

Membranöse GN - THOENES

Extramembranöse GN - HABIB

Membranöse Nephropathie - CAMERON; CHURG and DUFFY

Der Glomerulumbefund ist charakterisiert durch die subepitheliale Ablagerung von Immunkomplexen an der Außenseite der Basalmembranen, welche später in die Basalmembran inkorporiert werden. Das Stadium I ist lichtmikroskopisch nicht sicher zu diagnostizieren.

Stadium II:

Bei 6 Fällen zeigen die Glomerula (Abb.25) weit offene "undulierte" z.T. auch abgerundete Schlingen, vereinzelt mit Endothelschwellung. Die Basalmembranen verhalten sich unterschiedlich: Einerseits sind sie distinkt gefärbt oder etwas verdickt, überwiegend homogen, vereinzelt von feinkörniger Struktur. An ihrer Außenseite ist eine feine graue homogene Schicht z.T. mit vermehrter Lichtbrechung aufgelagert. Diese zerfällt offenbar durch postmortale Veränderungen in ein feinkörniges grüliches Material. Andere Basalmembranen zeigen eine mehr oder weniger abrupte "Unterbrechung" in der Mitte ihrer mit PAS rot gefärbten Kontur durch eine sichelartige Zone, welche schwach grau gefärbt ist. Man hat den Eindruck, daß die Basalmembran an diesen Stellen im Flachschnitt getroffen, d.h. gewissermaßen in die Schnittfläche "umgeklappt" ist. An der Außenseite peripherer Schlingen oder zwischen den zentral gelegenen Schlingen finden sich vereinzelt geschwollene viscerale Epithelien mit mäßig gefärbten Kernen sowie mit einem sehr hellen unscharf begrenzten Zytoplasma. Die Mesangialsubstanz ist stellenweise gering verbreitert, meist unscharf gefärbt und zeigt eine feinsträhnige oder -körnige Beschaffenheit. Die Mesangialzellkerne sind nicht auffällig vermehrt.

Die Epithelien der proximalen Tubuli ergeben deutliche Schwellung und feinkörnige Zytoplasmastruktur. In den distalen, z.T. erweiterten Tubuli liegen einige hyaline Zylinder. Das Interstitium und die intrarenalen Arterienäste sind unauffällig.

Im Geschlechtsverhältnis (Tab.14a) überwiegen Männer (4:2).

Das mittlere Lebensalter beträgt 54,8 Jahre.

Das Nierengewicht ist nur bei 3 Fällen deutlich reduziert (140 g).

Das Herzgewicht ist bei 3 Fällen mit Hypertonie deutlich (480 g) bis beträchtlich (720 g) erhöht. Bei 1 Fall (420 g) ist eine Mitralinsuffizienz die Ursache der Linksherzhypertrophie.

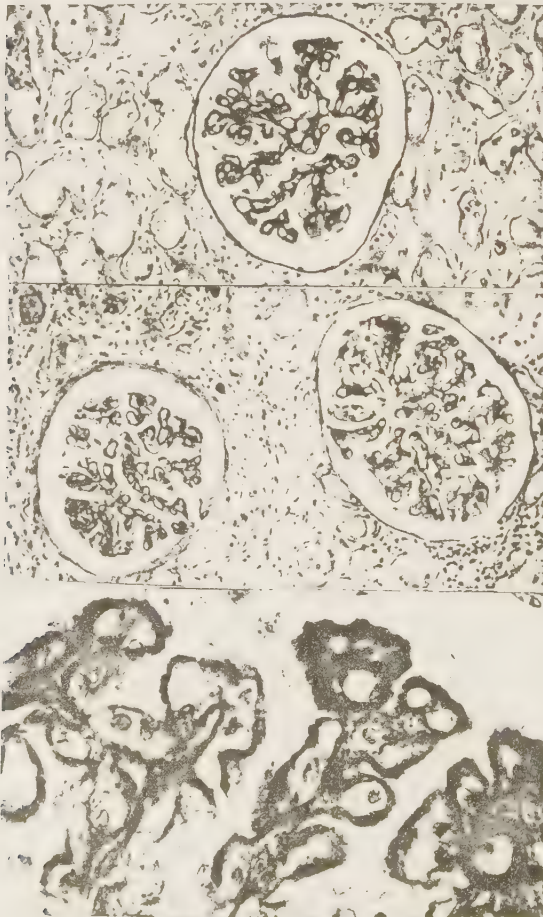
Die übrigen Sektionsbefunde sind bei 4 Fällen sehr different.

Klinisch (Tab.14b) finden sich bei 4 Fällen Weichteilödeme und Proteinurie. Nur 1 Fall ergibt zusätzlich Erythrozyturie und granulierte Zylinder im Urin. Die GN wurde nur bei 3 Fällen erkannt, bei 1 Fall zytostatisch, bei 2 Fällen mit Dialyse wegen chronischer Niereninsuffizienz behandelt.

Nur in 2 Fällen war eine chronische Niereninsuffizienz die Todesursache.

Abb.25: Perimembranöse GN - Stadium II

Außenseite der verdickten Basalmembranen unscharf begrenzt; hier stellenweise Auflagerung amorphes blaß gefärbter Substanz.



Perimembranöse GN - Stadium III:

Die Glomerula zeigen gegenüber dem Stadium II eine globale Verdickung der Basalmembranen (Abb.26), teils homogen, teils feinschollig, teils mit doppelter Kontur. An der Außenseite sind mehr oder weniger deutlich geschwollene viscerale Epithelien angelagert. Zahlreiche Glomerulumschlingen sind abgerundet, kontrahiert oder verödet. Die Mesangialsubstanz ist deutlich verbreitert, mit feinsträhniger oder -scholliger Struktur.

Bei 1 Fall ist die Mesangialsubstanz stellenweise so stark vermehrt, daß segmentale Verödungsbezirke entstanden sind.

Der Tubulusbefund entspricht dem des Stadium II. Es finden sich aber häufiger und größere hyaline Zylinder in den distalen Tubuli. Das Interstitium zeigt bei 5 Fällen geringe chronisch-entzündliche Infiltrate in der Rindensubstanz, bei 1 Fall vereinzelt kleine hämatogen-eitrige Herde. 2 Fälle ergeben geringe, 2 weitere Fälle deutliche fibröse Intimahyperplasie der Arterienäste. Bei diesen 2 Fällen (Hypertonie bzw. 81 Jahre) finden sich auch mäßig viele, offenbar durch Arteriolo-sklerose verödete Glomerula.

Das Geschlechtsverhältnis ist unauffällig (Tab.15a). Das Lebensalter schwankt zwischen 27 und 81 Jahren. Das Nierengewicht ist nur bei 2 Fällen mit hohem Lebensalter (81 Jahre) hochgradig (85 bzw. 90 g) und bei 1 Fall mit deutlicher Nierenarteriosklerose beträchtlich (135 g) erniedrigt. Das Herzgewicht übersteigt bei 4 Fällen 400 g; davon 2 Fälle mit klinisch gesicherter Hypertonie. Die übrigen Sektionsbefunde variieren.

Klinisch (Tab.15b) zeigten 5 der 7 Fälle deutliche Weichteilödeme; 6 Fälle Proteinurie, davon 1 Fall mit Erythrozyturie, 3 Fälle mit granulierten Zylindern im Urin. Die GN wurde in 4 Fällen erkannt, bei 2 Fällen zytostatisch behandelt. Zwei weitere Fälle wurden als "Pyelonephritis" diagnostiziert. Bei 3 Fällen bestand eine chronische Niereninsuffizienz.

Nur 1 Fall verstarb an Urämie. Bei 2 Fällen war eine Sepsis, bei 2 Fällen eine Coronar- bzw. Cerebralsklerose die Todesursache.

Abb.26: Perimembranöse GN; Stadium III

Deutliche bis beträchtliche Verdickung aller Basalmembranen, z. T. mit unscharfer Außenkontur. Schlingenlumina eingeengt, z. T. verödet. Stellenweise geschwollene Podozyten (Detailvergrößerung - obere Bildhälfte).

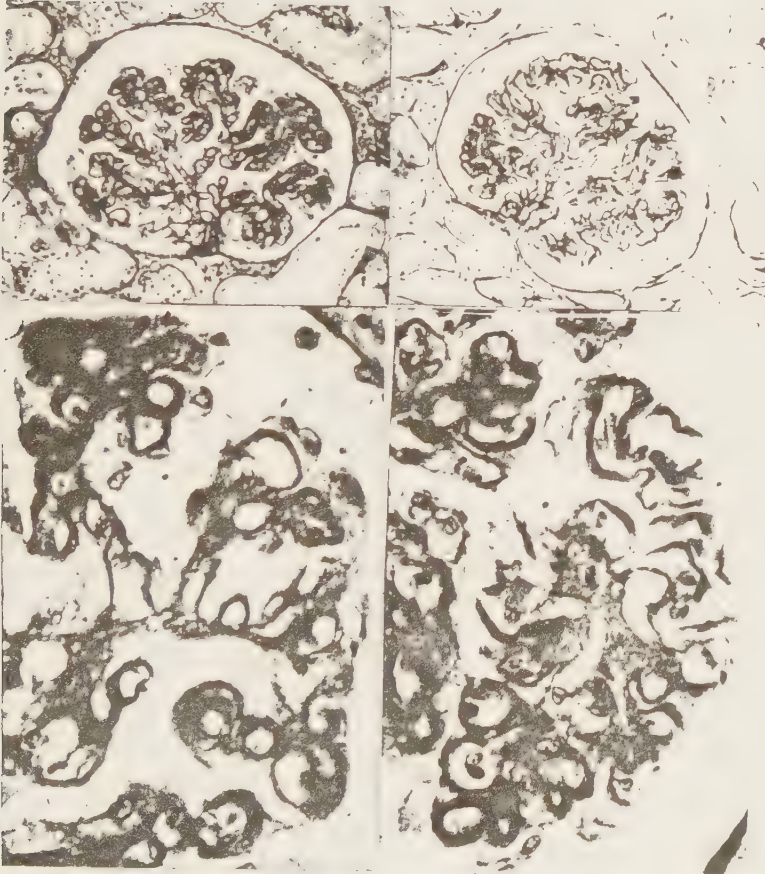


Tabelle 15a.: Sektionsbefunde / GN-Typ: pericardialmembranös / Subtyp: isomorph/3.6...7. Stadium III

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Wesentliche Befunde
Sta-Nr. d. Autopsie	Alter	Sex	Größe	Nierengefäßwicht	Nierengefäßwicht	Todesursachen in Bezug zur GN	ø	M	T	GN		
111	1	50	+	190	490	Sepsis	+					GN - (massive Abwehrschwäche) - nekrotisierende Enteritis
111	1	81	+	90	470	Myocardinfarkt	+					GN - KHK - Kachexie - Ulcus duodeni -
111	1	66	+	190	610	Herzversagen b. Myocardschwächen	+					Intestinalblutung Hypertonie - KHK
111	4	42	+	180	480	akute Coronarinsuff.	+					GN - Hypertonie - Myocardschwächen
111	5	81	+	85	375	Uraemie				+		Pyelonephritis - chronische Niereninsuffizienz - Lebercirrhose
111	6	56	+	135	390	Encephalomalacie	+					"Pyelonephritis" - chronische Niereninsuffizienz - labile Hypertonie - Arteriosklerose - Hypertonie
111	7	77	+	225	300	Sepsis	+					GN - chronische Niereninsuffizienz - bakterielle ulceröse Endokarditis

Tabelle 15b.: Klinische Symptomatik / GN-Typ: pericardialmembranös / Subtyp: isomorph/1.6...7. Stadium III

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initialsymptome	Hypertonie	Ödem	Blutdruck	Hörschmerz	Kreatinin	Elektrolytstörungen	Proteinurie	Erythrozyturie	Granulatur	Verlaufs-dauer	Dialyse	Cyto-stase
1	frischer Myocardinfarkt	++	++	+				+	+		2 Jahre		Methotrexat
2	Angina pectoris, Dyspnoe	+	+	+	terminal	+		+	+				
4	Belastungs-dyspnoe							+	+		2 Jahre		
5	Belastungs-dyspnoe							+	+		7 Jahre		
6	Müdigkeit, Gewicht↓	stabil				+	+	+	+		3 Jahre		
7	Kopfschmerzen, Müdigkeit		++					+	+		1 Jahr		Imurek, Cortison

2.0. Extra- intrakapilläre GN

Synonyma: Extrakapillär akzentuierte GN (ZOLLINGER und MIHATSCHE);

Mesangio-proliferative GN mit diffusen epithelialen

Proliferationen (rasch-progressive GN) (BOHLE);

Intra-extrakapilläre proliferative GN (rasch progressive GN) (THOENES);

Maligne GN (HAMBURGER)

Rasch progressive (extrakapilläre) GN (CHURG and DUFFY).

Es handelt sich um 21 GN-Fälle, bei denen mehr als 50 % der Glomerula Zellproliferationen des parietalen Kapselblattes zeigen. Nach allgemeiner Auffassung soll es sich dabei um Epithelwucherungen handeln. ZOLLINGER und MIHATSCHE (1978) beurteilen diesen Befund aber als mesenchymale Reaktion, weil zwischen den Zellen feine Bindegewebsfibrillen auftreten, welche schließlich die zellige Proliferation völlig ersetzen und zur periglomerulären Fibrose mit Verödung des Kapselraums führen. Die epitheliale oder mesenchymale Natur der Epithelproliferation könnte mit immunhistologischer Methodik geklärt werden.

Bei unseren 21 Fällen lassen sich, bezogen auf die extrakapilläre Proliferation zwei Haupttypen mit je zwei Subtypen unterscheiden: Der Haupttyp 2.1. ist dadurch charakterisiert, daß die extrakapilläre Proliferation fast ausschließlich aus Epithelien besteht. Beim Haupttyp 2.2. findet sich eine Kombination der epithelialen Proliferation mit deutlicher bis reichlicher Ausbildung von kollagenen Bindegewebsfibrillen. Die Subtypen ergeben sich aus der lediglich geringfügigen Abweichung der extrakapillären Proliferationen.

Die Subtypen der glomerulären Veränderungen betreffen den isomorphen und anisomorphen Verlauf mit verschiedenen Stadien. Schließlich ist zu unterscheiden zwischen dem mesangial-proliferativen und dem membranös-mesangialen GN-Typus. Damit ergibt sich die folgende Übersicht:

Haupttypen	Fallzahl	Subtypen		glomerulärer GN-Typus		
		typisch	Halbmond	mesangial	membranös-mesangial	nicht bestimmbar
überwiegend proliferativ	7	5	2	3	3	1
proliferativ-fibrosierend	14	11	3	7	5	2

1. extra-intrakapilläre GN - überwiegend proliferativer Subtyp
Zu diesem Subtypus gehören je 3 Fälle mit Wegener-Granulomatose, pyelonephritisches und Goodpasture-Syndrom, die wir, entsprechend der gewählten Begrenzung unseres GN-Kollektivs hier nicht berücksichtigen.

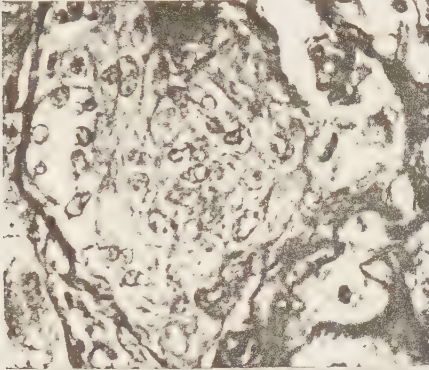
Die Subtypisierung von 7 weiteren Fällen erfolgt nach der Anordnung der extrakapillären Proliferationszonen, die Stadieneinteilung nach der Ausdehnung der Proliferationszonen; die Stadien der GN-Veränderungen am Schlingenkonvolut bleiben unberücksichtigt.

Im Stadium II besteht eine mäßige Proliferation der Zellen des äußeren Kapselblatts, z. T. in Verbindung mit einer Schwellung des visceralen Epithels. Der Kapselraum ist noch weitgehend offen. Das Stadium III (Abb.27) ist charakterisiert durch eine Zunahme der Zellproliferation, welche mit dem visceralen Epithel konfluiert und den Kapselraum stark einengt oder ganz bzw. teilweise bei nur segmentaler Proliferation verlegt. Damit ist häufig eine Reduktion des Schlingenkonvoluts verbunden. Im Stadium IV ist das Schlingenkonvolut vollständig ersetzt durch die Zellproliferation (Abb.27). Die Zellproliferation ist überwiegend (5 Fälle) nur segmental und unterschiedlich stark ausgeprägt (4 anisomorphe Fälle). Nur 2 Fälle zeigen eine isomorphe Ausbildung des sog. Halbmondtypus (Abb.28). Die Veränderungen an den übrigen Bauelementen der Niere sind bei allen Fällen weitgehend gleich: Es besteht eine deutliche bis starke Erweiterung der proximalen Tubuli, überwiegend mit Abflachung der Epithelien sowie mit Eiweißgerinnseln im Lumen. Die distalen Tubuli enthalten meist zahlreiche hyaline Zylinder; bei einem Fall finden sich intratubulär Erythrozyten. Bei allen Fällen besteht ein beträchtliches interstitielles Ödem, besonders in der Rindensubstanz. Nur bei 4 Fällen finden sich vereinzelt kleine interstitielle subakut-entzündliche Rindeninfiltrate. Die Arterien sind normal.

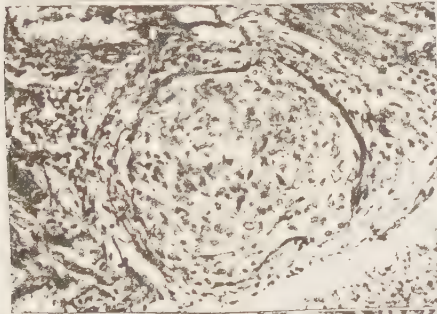
Das Lebensalter (Abb.16a) ist ausgeglichen. Das Lebensalter der Patienten liegt zwischen 1 und 76 Jahren.

Die Lebensalter der 3 jüngeren Patienten (12, 16 und 25 Jahre) liegen im Vergleich zum Normalalter beträchtlich erhöht (180 - 200 %), bei den älteren Patienten normal oder deutlich vermindert (70 - 80 %).

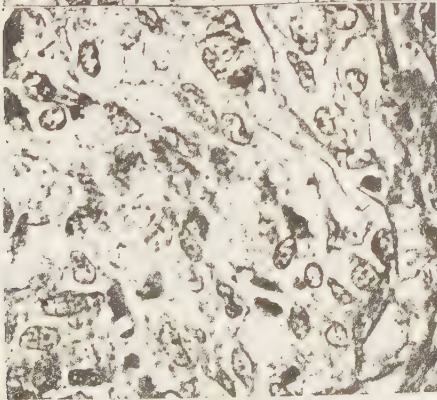
Abb.27: Extra-intrakapilläre GN; überwiegend proliferativer Subtyp der extrakapillären Komponente.
Stadium III: Konfluenz der extrakapillären Proliferation (links) mit dem Schlingenkonvolut (rechts).
Stadium IV: Ersatz des Schlingenkonvoluts durch die extrakapilläre Zellproliferation.



III



IV



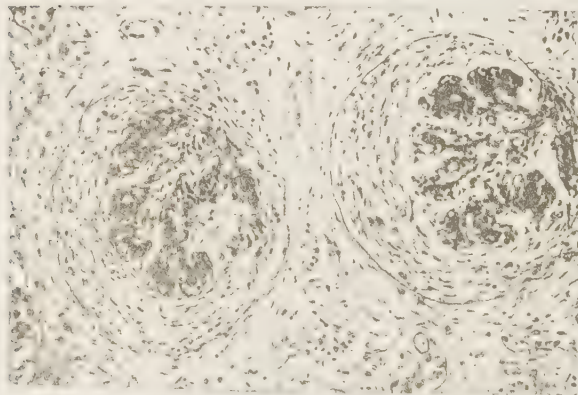
IV

Das Herzgewicht zeigt sich ein ähnliches Verhalten: bei den 3 Patienten über 70 Jahre liegt es im oberen Normbereich; bei den Patienten zwischen 12 und 44 Jahren ist das Herzgewicht im Vergleich zum Lebensalter deutlich bis beträchtlich erhöht.

Die übrigen Sektionsbefunde variieren.

Klinisch (Tab. 165) fand sich bei 5 Patienten eine Hypertonie. Das Herzgewicht eines weiteren Patienten spricht ebenfalls für einen Hochdruck (= 6 Hypertonie-Fälle). Proteinurie und Erythrozyturie werten bei 4 Fällen angegeben. Eine chronische Niereninsuffizienz bestand bei 6 Fällen. Diese wurde 4mal auf eine GN zurückgeführt. Die Todesursache war bei 4 Fällen eine Urämie, bei 1 Fall eine Hirnmassenblutung im Verlauf einer GN-bedingten Hypertonie. 2 Fälle verstarben an interkurrenten Todesursachen.

Abb. 28: Extra-intrakapilläre GN; überwiegend proliferativer Subtyp der extrakapillären Komponente - Stadium III
Typische Halbmondstruktur der Zellproliferation.
Die intrakapilläre Komponente zeigt den axialen-proliferativ-sklerosierenden Subtyp einer membranoproliferativen GN, z. T. mit Andeutung einer lobulären Variante.



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta-Nr. Alter	di-	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Wesentliche Befunde
um	1										
Segmentaler Subtypus - anisomorph											
11 1	25	+	260	593		Niermassenblutung				+	Chron. Niereninsuffizienz - ab. Nukleol. d. Endothelitis
Segmentaler Subtypus - anisomorph											
11 2	76	+	135	360		Grippe-Pneumonie	+				Aortenendokarditis (Insuffizienz)
11 3	16	+	350	400		Urämie				+	chronische Niereninsuffizienz, Dünndarm- gangrän mit Peritonitis
11 4	74	+	170	400		Urämie				+	GN - chronische Niereninsuffizienz
11 5	77	+	185	382		Herzversagen	+				Arteriosklerose, Gangrän einer Extremität, Diabetes, Chronische Niereninsuffizienz
Postglomerulärer Subtypus - isomorph											
111 6	44	+	183	440		Urämie				+	GN - chronische Niereninsuffizienz
111 7	13	+	180	300		Urämie				+	GN - chronische Niereninsuffizienz

Tabelle 16b.: Klinische Symptomatik / GN=Typ: 2...extra-intracapsulär... / Subtyp: 2...4...überwiegend proliferativ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	Hy- per- tonie	Öd- em	Blut- ung- allg- mei-	HbC 10%	Kre- atini- n	Elektro- lytsto- run-	Pro- tein- urie	Ery- thro- zyte	Ver- län- ger-	12	13	14
1	Segmentaler Subtypus - anisomorph	+											
2	1. chron. Nephritis, Scharlach	+	++						+++		> 1 Jahr		
3	Segmentaler Subtypus - anisomorph												
4	mit 24 J. Nephritis, Rheu- matismus, Oedeme	+	+	+	+	+	+				Nasen- bluten		
5		+								+	1 Woche		
6	Segmentaler Subtypus - isomorph	+											
7	1. Nephrot. Syndrom, Anämie	+	+	+	+	+	+	++	+				Cortison
8	Scharlach-Angina	+						+			1 Jahr		Cortison, Amund

interstitielles Oedem, besonders in der Marksubstanz, welches bei den anisomorphen Fällen mit den Stadien III und IV in eine Fibrose transformiert ist. Mit Ausnahme eines Falles finden sich mehr oder weniger deutlich ausgeprägte interstitielle lympho-histiozytäre Infiltrate in der Rinde mit Bevorzugung der Rinden-Mark-Grenze. Die proximalen Tubuli sind teils erweitert, teils eng; ihre Epithelien ergeben teils Schwellung, teils Atrophie. 8 Fälle von 14 Fällen zeigen eine deutliche fibröse Intimahyperplasie der Arterien, bei 2 Fällen mit Lumeneinengung.

Im Geschlechtsverhältnis (Tab.17a) überwiegen 9 Männer gegenüber 5 Frauen.

Das höhere Lebensalter ist eindeutig bevorzugt (13 Fälle aus der 5.-9. Lebensdekade.

Das Nierengewicht schwankt zwischen 90 g und 250 g und liegt bei 8 Fällen unter 150 g.

Das Herzgewicht ist bei 11 Fällen auf mindestens 400 g erhöht. Die weiteren Sektionsbefunde differieren.

Klinisch (Tab.17b) wird bei 6 Fällen eine Hypertonie erwähnt; von diesen zeigte 1 Fall (Nr.7) ein Herzgewicht von nur 350 g. Zählt man diesen Fall den 11 Fällen mit einem Herzgewicht von mindestens 400 g hinzu, muß bei 12 von 14 Fällen eine Hypertonie bestanden haben. Der Hb-Wert lag bei 10 Fällen unter 11 mg%. Der Kreatininwert war bei 9 Fällen deutlich erhöht (über 4 mg%). Eine kombinierte Protein-Erythrozyturie ist bei 9, eine Proteinurie bei weiteren 2 Fällen angegeben. Bei 11 Fällen bestand ein chronisches, 2mal akutes Nierenversagen. 7 Fälle wurden mit Dialyse behandelt. Bei 4 Fällen konnte die Behandlung mit Endoxan, Resochin, Imurek oder Cortison den tödlichen Verlauf nicht aufhalten. 7mal wurde das Nierenleiden als GN, 2mal als Pyelonephritis diagnostiziert. Die Todesursache war bei 11 Fällen eine Folge der GN. 3 Fälle verstarben an interkurrenten Todesursachen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sta-Nr. di- um	Al- ter			Nie- ren- ge- wicht	Herz- ge- wicht	Todesursachen in Bezug zur GN	Ø	M	T	GN	Wesentliche Befunde
Segmentar Subtypus 2.2...proliferativ-fibrosierend											
I 1	58	+	+	160	400	Pneumonie bei Agranulozytose	+				chron. Niereninsuffizienz - GN
II 2	47	+	+	159	445	akutes Nierenversagen					M. Bürger - Endokarditis
II 3	62	+	+	250	400	akutes Nierenversagen				+	Hypertonie - Pneumonie
Segmentar Subtypus 2.2...proliferativ-fibrosierend											
III 4	58	+	+	160	590	Uraemie				+	GN - chron. Niereninsuffizienz
III 5	79		+	110	410	Uraemie				+	Hypertonie - Uraemie
III 6	34	+	+	90	465	Hirnblutung				+	GN - Uraemie - Hypertonie
III 7	68		+	145	350	Uraemie				+	Bronchopneumonie - KHK - Uraemie
III 8	56		+	130	400	Uraemie				+	GN - Hypertonie - endogene Psychose - Uraemie
III 9	68	+	+	115	750	Uraemie				+	KHK - älterer Myocardinfarkt - Uraemie
III 10	56		+	130	250	Hirnblutung				+	GN
IV 11	75	+	+	150	400	Uraemie				+	GN - Bronchopneumonie- Uraemie
Halbmon Subtypus 2.2...proliferativ-fibrosierend											
III 12	41	+		140	580	Uraemie				+	GN - sekundäre Gicht - Uraemie
IV 13	58		+	100	350	blutendes Ulcus duod.	+				"Pyelonephritis" - Magenresektion β II - Nahtinsuffizienz - chron. Niereninsuffizienz
IV 14	81	+		170	460	Rechtsherzversagen	+				"Pyelonephritis" - chron. Nierenversagen - Bronchopneumonie - Lungenemphysem - Cor pulmonale

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nr.	Initial- symptome	Hy- per- to- nie	Ge- dem	Blu- tung allge- mein	Hb< 11%	Kre- ati- nin> 4mg%	Elektro- lytstö- rungen	Pro- tein- urie	Ery- urie	Ery- gran- Zy- lin- der	Ver- laufs- dauer	Dia- lyse	Cyto- stase
1	Segmentaler Subtypus - isomorph Mikrohämaturie, Bauch- schmerzen				+	+		+	+	+	1 Jahr	HD	Endoxan
2	Anasarka, Ascites, Hydro- thorax		++		+	+		++	+	+			
3												HD	
4	Segmentaler Subtypus - anisomorph Kopfschmerz	+			+	+	+	+	+	+			Resochin
5	dekomp. Kardiosklerose		+		+			+	+				
6												PD	
7	Appetitlosigkeit, Erbrechen	+			+	+		+	+			PD	
8		+		Hämatin- Erbrechen	+	+		+				PD	Resochin, Imurek
9	Angina pectoris		+		+	+		+	+	+			Cortison
10													
11	Gewichtsabnahme	+						+	+				
12	Segmentaler Subtypus - anisomorph Schwellung Fußgelenke	+			+	+		+				PD	
13			+		+	+		+	+			HD	
14		+			+	+		++	++				

B. Fokal-segmentale GN

In unserer Material finden wir nur 1 Falle mit fokal-segmentaler GN (Abb. 30). Beide Fälle zeigen einen fortgeschrittenen anisomorphen Typus. Segmentale Proliferationen sind nur vereinzelt vorhanden. Es überwiegen homogene "Sklerosierungs"-Bezirke.

Die Glomeruli bestehen aus homogen veränderte Glomerula mit hyalin-Einkapselungen. Eine Zuordnung dieser beiden Fälle zu einem primär proliferativen oder primär sklerosierenden Typ ist nicht möglich. Da sowohl Proliferation als auch Sklerosierung vorhanden sind.

Bei beiden Fällen sind die proximalen Tubuli überwiegend weit und ergeben Epithelschwellung; z. T. sind die Tubuli atrophisiert. Nur 1 Fall zeigt hyaline Zylinder in den distalen Tubuli. Das Interstitium ist ödematös aufgelockert, herdförmig fibrosiert. Es enthält in der Rinde verstreute lympho-histiozytäre Infiltrate.

1 Fall zeigt geringe Intimafibrose der Arterien.

Es handelt sich um 1 Mann und 1 Frau im Alter von 49 bzw. 56 Jahren.

Die Nierengewichte waren 95 g bzw. 205 g.

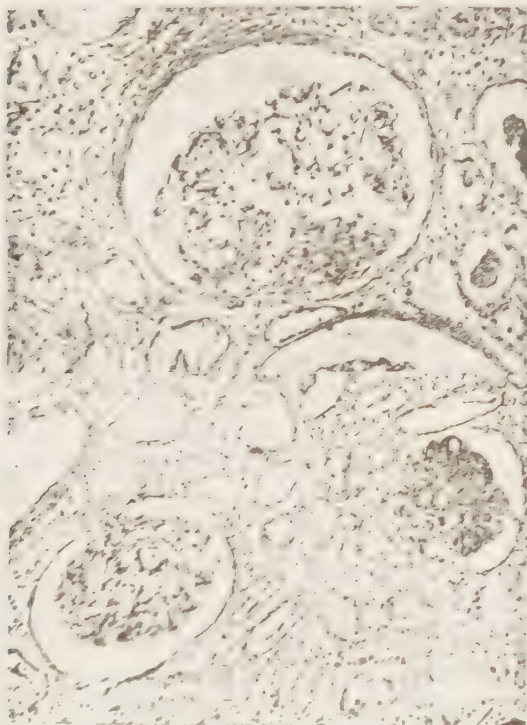
Das Herzgewicht betrug 360 g bzw. 360 g.

Anamnese besteht bei beiden Fällen eine chronische Niereninsuffizienz seit mehr als einem Jahr, bei 1 Fall mit einem Kreatininwert über 10 mg/l. Weitere, die Nierenfunktion betreffende Angaben fehlen. Das Nierenleiden wurde als GN diagnostiziert.

Lebeseinträge waren ein Fraktur der Halswirbelsäule bei Coronarsklerose bzw. eine konfluierende Bronchopneumonie.

Abb.30: Fokal-segmentale GN

Minimal-segmentale Verknöcherung der Mesangialzellen.
Deutliche Sklerosierungsbezirke.



Diskussion

Die postmortale Differentialdiagnose wird durch autolytische Prozesse erschwert. LANGLETT (1981) untersuchte die postmortalen Glomerulumveränderungen bei 7 Tier-Species mit dem Raster-Elektronenmikroskop. Bereits nach 15 min kam es zur Kontraktion der Kapillaren, Abtragung und Verkürzung der Mikrovilli sowie zur oberflächlichen Blasenbildung der Podozyten. Diese zeigten nach 50 min auch Schwellung oder Fusion ihrer Füßchen, später Erosionen. Ab 90 min p.m. kam es zur Retraktion oder zum Verlust der Podozyten-Pedikel.

Diese Veränderungen sind lichtmikroskopisch nicht erkennbar, bedingen aber wahrscheinlich die oft verwaschene Außenkontur der Schlingenmembranen, welche sich bei fortgeschrittener Autolyse zu einem verwaschenen und verbreiterten Streifen transformieren, der sich mit der PAS-Färbung nicht mehr anfärben läßt. Auch die Mesangialsubstanz zeigt Verquellung und Verlust der PAS-Färbbarkeit. Diese postmortalen Veränderungen erschweren insbesondere die Differentialdiagnose zwischen einer mesangialen GN mit sekundärer Beteiligung der Basalmembranen und einer primär membrano-proliferativen GN.

Eine weitere Einschränkung der Beurteilung ergibt sich, wenn die Masse der Glomerula stark geschrumpft ist und die spärlichen restlichen, noch funktionierenden Glomerula keine typischen GN-Befunde ergeben (sog. kontrakte Niere).

Aus diesen Gründen konnten wir von 263 Fällen mit histologischem Verdacht auf das Vorliegen einer GN nur bei 162 Fällen (ca. 62 %) eine differentialdiagnostische GN-Typisierung vornehmen.

Keine Schwierigkeiten ergaben sich bei der Diagnostik der exsudativen, der typischen proliferativen bzw. proliferativ-sklerosierenden mesangialen, der perimembranösen, der extrakapillären und der fokal-segmentalen GN.

Dagegen konnten GN-Fälle mit Beteiligung der Basalmembranen nur morphologisch-deskriptiv zu einer Sammelgruppe mit der Arbeitsbezeichnung "Glomerulonephritis mit Beteiligung der Basalmembranen" zusammengefaßt und nach der Art der Beteiligung nach ihrer Lokalisation im Glomerulum subtypisiert werden (1.3.1.-1.3.8.).

Bei der Besprechung unserer Befunde unter Berücksichtigung der Literatur beziehen wir uns auf die ausführliche Literaturübersicht

bis zum Jahre 1976 im Anhang (A) zu dieser Arbeit mit Hinweisen auf die Seitenzahlen (3). Soweit erforderlich wurden neuere einzelveröffentlichungen sowie die Monographien von ZOLLINGER und MIHATSC (1978) sowie von ROTTER (1983) berücksichtigt.

Bei der Darlegung unserer Befunde haben wir bewußt darauf verzichtet, die unterschiedlichen Ausprägungsgrade der Glomerulumveränderungen (Stadien I-IV) in eine zeitliche Korrelation zu stellen (z.B. akut, subakut, subchronisch, chronisch). Denn es ist durchaus vorstellbar, daß einerseits ein Glomerulum-Stadium I oder II längere Zeit persistiert und daß andererseits ein Glomerulum innerhalb kurzer Zeit den Prozeß vom Stadium I zum Stadium IV (Verödung) durchläuft. Auffälligerweise fanden wir in der Gruppe der membranös-mesangialen GN bei etwa einem Drittel der Fälle, daß selbst eng benachbarte Glomerula unterschiedliche Ausprägungsgrade (Glomerulum-Stadien) zeigten. Wir haben diese Verlaufsform als exsudative membranös-mesangiale Glomerulonephritis bezeichnet, ebenfalls ohne zeitlichen Bezug, abgegrenzt.

Die exsudative membranös-mesangiale Glomerulonephritis ist als Glomerulonephritis klassifiziert und ohne Schwierigkeit den bioptisch abgegrenzten Typen zugeordnet werden konnten.

1.1.0 Exsudative GN

Die Morphologie der Nieren bei 2 Fällen ist typisch und entspricht dem bioptischen Befund (Übersicht bei ZOLLINGER und MIHATSC 1978). Auffällig ist das stark erhöhte Nierengewicht, entsprechend der Mitteilung von ZINGG (1960), offenbar bedingt durch ein begleitendes interstitielles Oedem. Das Herzgewicht von 770 g bei einem Fall ist als Folge einer GN-unabhängigen Hypertonie zu werten. Es handelt sich bei unseren Fällen um einen Zufallsbefund. Bei unseren Fällen bestanden keine klinischen Angaben über Larnbefunde. In der Literatur kommen Angaben über exsudative Glomerulonephritiden in Sektionsstatistiken nur sehr selten vor. Sie werden meist mit anderen akut verlaufenden GN-Typen zusammengefaßt (ELLIS 1942, SARRE und MAHR 1952, BERG and RITLAND 1967, ZINGG 1960). Als Todesursache werden Elektrolytstörungen angenommen (HABIB 1970, ZINGG 1960, EDEL 1973).

1.2.0 Mesangiale GN

Bei unseren 9 Fällen finden wir nur isomorphe Verlaufsformen. Es lassen sich aber deutlich ein rein proliferativer und ein proliferativ-sklerosierender Subtypus unterscheiden. Der proliferative Subtyp entspricht der sog. "Poststreptokokken"-GN, der proliferativ-sklerosierende Subtyp der sog. "IgA-IgG"-GN nach THOENES. Bei diesem Typ ist aber zu berücksichtigen, daß die Bezeichnung "sklerosierend" lediglich deskriptiv auf die Verbreiterung des PAS-positiven Mesangialgerüsts bezogen wird. Mit dieser Färbung ist eine Differenzierung zwischen einer echten Vermehrung der Mesangialmatrix und der Verbreiterung des Mesangialgerüsts durch IgA-Einlagerungen nicht möglich. Eine Differenzierungsmöglichkeit ergibt sich allerdings mit Spezialfärbungen (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978) sowie definitionsgemäß durch den immunhistologischen IgA-Nachweis. Der proliferativ-"sklerosierende" Subtyp der mesangialen GN hat somit nur den diagnostischen Wert eines terminus technicus, bezogen auf das Ergebnis bei der PAS-Färbung (MAINTZ et al. 1972, THOENES und FROHNEBERG 1979, HYMAN et al. 1973).

Umgekehrt gibt es auch keine typische IgA-Nephritis (G.H. THOENES 1976, McCOY et al. 1974, ROY et al. 1973). ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) fanden bei IgA-Ablagerungen überwiegend den Typ der fokal-segmentalen proliferativen GN (54,2 %), in 26,9 % eine endothelio-mesangiale GN, in 16,4 % glomeruläre minimal changes und in 1 % sogar lichtmikroskopisch normale Glomerulumstrukturen.

GÄRTNER (1980) wie bereits früher andere Autoren (BARI et al. 1970, BERGER et HINGLAIS 1968, BERGER 1969, BLÄKER et al. 1972, DAVIES et al. 1973, EDINGTON 1974, HYMAN et al. 1973, LEVY et al. 1973, McCOY et al. 1974, MAINTZ et al. 1972) stellt in ihren Untersuchungen fest, daß einerseits bei der "IgA"-GN ein breites Spektrum aller Schweregrade der mesangioproliferativen GN besteht und andererseits gleichartige Glomerulumveränderungen auch ohne IgA-Ablagerungen beobachtet werden. Sie hält daher die Abgrenzung einer "IgA-Nephritis" als klinisch-morphologische Krankheitsentität für nicht berechtigt.

Dagegen ist der überwiegend proliferative Subtypus weitgehend pathognostisch für eine parainfektiose Immunkomplex-GN, ein Typ, der häufig mit Virusinfekten kombiniert ist, gelegentlich auch

nach Infektionen mit bestimmten Serotypen der A-Streptokokken auftritt (G.L. THOENES und GLEISER 1974, ALEXANDER 1965, ASAMEK et al. 1969, BATES et al. 1957, BURCH and SUN 1968, CHAPTAL et al. 1967, DIXON 1968, EDEL 1973, HEPTINSTALL 1966, JENSEN 1967, MINKOWITZ et al. 1968, RAPAPORT et al. 1969, SMITH and AQUINO 1971, SUN et al. 1971, MARKOWITZ and LANGE 1964, OLDSTONE and DIXON 1969). ZOLLINGER und MIHATSC (1978) deuten die unterschiedlichen Glomerulumveränderungen bei der mesangialen GN nicht als differente Subtypen wie THOENES (1973), sondern als aufeinanderfolgende Stadien des Grundtypus: 1. exsudatives - 2. proliferatives - 3. proliferativ-sklerosierendes - 4. sklerosierendes Stadium. Unsere Ergebnisse sprechen aber für eine Subtypisierung der mesangialen GN nach THOENES (1973).

1.2.1 Proliferativer Subtyp der mesangialen GN

Wir finden in unserem Material nur 3 typische Fälle mit einem Lebensalter über 60 Jahren, davon 2 Fälle im Glomerulumstadium III, welche durch Urämie verstarben. Das Nierengewicht lag bei diesen Fällen im Normbereich. Bei 1 Fall bestand eine Hypertonie mit Linksherzhypertrophie.

Klinische Angaben über den Harn-Status fehlen.

In den meisten Fällen (2/3 der Fälle nach REICHEL et al. 1973) entsteht auch der proliferative GN-Typ "ohne Vernarbungszeichen" (nach REICHEL et al. 1973) primär chronisch (ALLEN 1962, ELLIS 1942). Die Prognose wird in der Literatur allgemein als günstiger angesehen als bei dem proliferativ-sklerosierenden Subtypus, wobei der proliferative Subtypus häufig nur eine Vorstufe des proliferativ-sklerosierenden Subtypus darstellt (HEPTINSTALL 1966, EADE 1966, GRISHAM and CHURG 1960).

Bei der proliferativen GN "ohne Vernarbungszeichen" ist der Grad der Einschränkung der Nierenfunktion offenbar proportional dem Ausmaß der Proliferation (RENNER et al. 1969, RISSON et al. 1968). Ab einem nicht genauer zu definierendem Grad der Mesangiumzellproliferation ist offensichtlich die Kapazität der Mesangiumzellen zum Abbau der Immunkomplexe überschritten und eine Progredienz zur chronischen Niereninsuffizienz unaufhaltsam (DAVISON et al. 1973);

ob diese Grenze in allen unseren Fällen des proliferativen Subtypus der mesangialen GN bereits überschritten ist, können wir nicht feststellen. Das vergleichsweise seltene Vorkommen des proliferativen Subtypus in unserem Sektionsmaterial könnte mit der flachen Absterbekurve dieses Typs zusammenhängen, die erst nach einem längeren Beobachtungszeitraum einen steilen Knick erfährt (WEINGARD et al. 1979). Lichtmikroskopische Hinweise auf eine IgA-Nephritis wie fokal-segmentale Akzentuierung (THOENES und FROHNEBERG 1979) finden sich bei unseren Fällen nicht.

1.2.2. Proliferativ-sklerosierender Subtyp der mesangialen GN

Bei allen 6 Fällen im Stadium I und II war die GN nur ein Zufallsbefund. Die Urämie bei 1 Fall war wesentlich bedingt durch eine zusätzliche vasculäre Nierenschumpfung und Pyelonephritis. Alle Fälle zeigten deutliche Verminderung des Nierengewichts (Durchschnitt: 120,5 g).

Klinisch war nur bei 2 Fällen eine Proteinurie vermerkt.

Histologisch fanden sich aber bei 4 weiteren Fällen deutliche Zeichen der renalen Eiweißausscheidung (Hyaline Zylinder). Bei je 2 Fällen spricht die Erhöhung des Herzgewichtes über 400 g für eine leichte bzw. schwere Hypertonie.

Morphologisch-deskriptiv entsprechen unsere Fälle dem proliferativ-sklerosierenden Subtypus der mesangialen GN nach THOENES (1973) mit der PAS-Färbung läßt sich nicht entscheiden, ob es sich um eine genuine GN oder um Veränderungen handelt, die durch IgA-Ablagerungen bedingt waren.

Auch die klinische Symptomatik erlaubt grundsätzlich keine Differentialdiagnose. Denn die bei einer proliferativ-sklerosierenden mesangialen GN auftretende Proteinurie und Mikrohämaturie fand GÄRTNER (1980) auch in einem Prozentsatz (81 % - 94 %) bei ihren Fällen mit immunhistologischem IgA-Nachweis. Nach den Untersuchungen von GÄRTNER ist das klinische Bild nicht abhängig von der Art des immunhistologischen Befundmusters, sondern ausschließlich von dem Schweregrad der Glomerulumbefunde (LERNER et al. 1970, LEWY et al. 1971, McCUSKEY et al. 1966, McINTOSH et al. 1971, RISDON et al. 1968, SHIGEMATSU and KOBAYASHI 1971).

1.4. Perimembranöse GN

Bei den 6 Fällen des Stadiums II und den 7 Fällen des Stadiums III stand klinisch das nephrotische Syndrom im Vordergrund (Tab. 15 und 16). Dies entspricht den Literaturangaben (REICHEL et al. 1973, TIDDENS 1970, WHITE et al. 1970, BEREGI and VARGA 1974, BOHLE et al. 1969, CHAN and TSAO 1966, CHURG et al. 1965, HABIB et al. 1961).

Das Geschlechtsverhältnis Männer : Frauen entspricht den Zahlen des Gesamtkollektivs für alle GN-Formen bei RENNER et al. (1969), nicht dagegen der Häufigkeit von 4 : 1 bei den Fällen von perimembranöser GN bei RENNER et al. (1969).

Vergleichsweise häufig bestanden besonders bei den Fällen des Stadium III Angaben über die relativ kurze Verlaufsdauer (meist 1-3 Jahre).

In Übereinstimmung mit der Literatur (VAN DAMME et al. 1979, BELL 1950, MURPHY and SCHULZ 1956) ergaben sich in den meisten Fällen interkurrente Todesursachen.

Nur in 2 Fällen waren Therapieversuche mit Corticoiden unternommen worden, die jedoch keine Verbesserung der Lebenserwartung bewirken konnten, in Übereinstimmung mit den Angaben von ROSSMANN et al. 1972, FORLAND and SPARGO (1969) sowie HAMBURGER et al. (1966).

Auch in unserem Sektionsgut sind Vorerkrankungen wie Infekte des oberen Respirationstrakts gerade bei dem Typ der perimembranösen GN selten (nur in 1 Fall rezidivierende Anginen in der Anamnese) - (vgl. HABIB et al. 1973, ZOLLINGER und MIHATSCH 1978).

Die Literaturangabe, daß mit der perimembranösen GN relativ häufig Tumoren assoziiert sein sollen (LEE et al. 1966) konnten wir bei unseren Fällen nicht bestätigen: lediglich in 1 Fall fand sich ein Glioblastom.

Der Anteil von Dialysefällen (2 von 13) entspricht etwa den Literaturangaben (REICHEL et al. 1973).

Von verschiedenen Autoren wurde eine auffallende Häufigkeit der perimembranösen GN bei Diabetes mellitus beschrieben (DILLON and LEIN und SCHNEIDER 1983, BERENREICH and CHURG 1968, WEHNER und BOHLE 1974); dagegen war nur bei einem von unseren 13 Fällen ein Diabetes mellitus bekannt.

Bei unseren Sektionsfällen lag die Häufigkeit der Hypertonie mit

8 von 13 Fällen deutlich über der bei bioptisch diagnostizierten perimembranösen GN-Fällen von ca. 35 % (WEINGARD et al. 1979). Es wird aber allgemein angenommen, daß auch bei der perimembranösen GN eher eine Korrelation zwischen einer Hypertonie und der Langzeitprognose besteht, während zwischen der Lebenserwartung und einem nephrotischen Syndrom keine Beziehung zu erkennen ist (ALLEN 1962, BARIETY et al. 1969, BECKER 1968, BLAINEY et al. 1960, FORLAND and SPARGO 1969, POLLAK et al. 1968).

Nach REICHEL et al. (1973) nimmt u. U. die Proteinurie mit Zunahme der Transformation der Basalmembran ab. Bei unseren Fällen läßt sich dies nicht bestätigen: 10 von 13 Fällen zeigten Proteinurie. Da aber die GN nur in 2 Fällen als Todesursache zu bewerten ist, wobei in beiden Fällen eine Hämodialyse erfolgte, war bei den übrigen Fällen der Ausprägungsgrad der GN offenbar noch nicht genügend fortgeschritten, um eine Abnahme der Proteinurie zu bedingen. Die Verlaufsdauer ist bei 6 von 13 Fällen mit 3/4 Jahr bis 7 Jahren angegeben, bei 1 GN-bedingten Todesfall mit 10 Jahren. Dieses lange Zeitintervall zwischen Beginn und Terminalphase der GN entspricht den Mitteilungen der Literatur (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978, BECKER 1968, BOULE et al. 1969, CHURG et al. 1965, DUCROT et al. 1969, SARRA et al. 1971).

2.0. Extra-intrakapilläre GN

In der Literatur wird dieser GN-Typ häufig als "rasch progrediente" GN (BACANI et al. 1968, GRISHMAN and CHURG 1960, LEWIS et al. 1971, KEMMER et al. 1969) oder auch als "maligne" GN (HAMBURGER 1968) bezeichnet. Nach der Definition von ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) handelt es sich um eine "extrakapillär akzentuierte" GN, zu der Fälle gerechnet werden, bei denen mehr als 50 % der Glomerula "crescents" aufweisen. Zahlreiche Autoren nehmen eine "rasch progrediente" GN an, falls fokale nekrotische Bezirke in den befallebenen Glomerula vorkommen und mindestens 60 - 80 % der Glomerula fibro-epitheliale Halbmonde aufweisen (BOULE et al. 1969, SEYBOLD et al. 1979, HABIB 1970, LEWIS et al. 1971, LANGE et al. 1965). Unseres Erachtens sollten auch die Fälle mit segmentaler Kapselzellproliferation bzw. Fibrose zur rasch progredienten GN gezählt werden. Dafür spricht die relativ schlechte Prognose dieser Fälle mit Urämie als Todesursache in der überwiegenden Zahl der Fälle.

In unserem Sektionsmaterial sind vergleichsweise häufig Fälle dieser sonst eher seltenen GN-Typen vertreten (WELSGARD et al. 1979, BOHLE 1969, ALLEN 1962, ZOLLINGER und MIHATSCH 1978).

Von einigen Autoren wird ein nekrotisierender Subtyp abgegrenzt (REICHEL et al. 1973), bei dem isolierte Schlingennekrosen auftreten. ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) finden diese Nekrosen in 50 % ihrer Fälle, fassen diese Fälle aber nicht zu einem besonderen Subtypus zusammen.

Wir haben auf die Abgrenzung von Fällen mit nekrotisierenden Veränderungen verzichtet, weil die Unterscheidung zwischen intravital entstandenen Nekrosen und postmortalen Schlingenveränderungen äußerst schwierig und bei kritischer Einstellung unmöglich ist. In der Literatur wird z. T. auf die Klassifizierung der intrakapillären Komponente verzichtet. Man verwendet nur den Sammelbegriff einer "proliferativen" GN (THOMES 1973, CAMERON 1972, KINCAID-SMITH and HOBBS 1972, KINOSHITA et al. 1966, KRUMHAAR et al. 1971, McMANUS and LUPTON 1966, PIRANI and POLLAK 1966). BOHLE et al. (1969) sowie ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) deuten die intrakapilläre Komponente als mesangio-proliferative bzw. synonym als endothelio-mesangiale GN. Nach unserer Wahl morphologischer Kriterien zeigen die Hälfte unserer Fälle den mesangial-proliferativen Typus, während bei 40 % eine deutliche Verbreiterung der Schlingenmembranen besteht, so daß es sich nach unserer deskriptiven Einteilung um membranös-mesangiale Fälle handelt (vergl. hierzu die Diskussion der membranös-mesangialen GN-Typen).

Entsprechend unserer Vorstellung und den Beobachtungen von GÄRTNER (1980), daß die Ausscheidungsfunktion der Nieren von den morphologisch führenden Glomerulum-Alterationen beeinflusst wird, haben wir besonderes Gewicht auf die Struktur und Ausdehnung der extrakapillären Gl-Komponente gelegt. Diese findet sich bei 16 von unseren 21 Fällen in segmentaler Ausprägung; typische Halbmonde finden wir im Gegensatz zu BOHLE (1969) nur in 5 Fällen. Trotzdem gehören auch die Fälle mit nur segmental extrakapillärer Komponente definitionsgemäß zum Typ der extra-intrakapillären GN, weil diese Befunde bei mehr als 50 % der Glomerula vorhanden sind.

Aufgrund der Struktur der extrakapillären Komponente haben wir extrakapillären Subtypus abgegrenzt. Diese Einteilung bezieht sich nur auf

den postmortalen Glomerulum-Status. Möglicherweise handelt es sich bei dem proliferativ-fibrosierenden Subtyp nur um ein späteres Stadium des überwiegend proliferativen Subtypus, wie ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) angeben.

Weiterhin haben wir den Ausprägungsgrad der extrakapillären Komponente berücksichtigt (Glomerulum-Stadium II - IV).

Zu der formalen Genese der extrakapillären Komponente können wir uns aufgrund der zur Verfügung stehenden Methodik nicht äußern. In Frühstadien der Proliferation erinnern die Zellen an epitheliale Strukturen. Die Bildung von Bindegewebsfibrillen kann aber nur durch Fibroblasten erfolgen, so daß ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) die extrakapillären "crescents" grundsätzlich auf eine Bindegewebsproliferation zurückführen.

Schließlich haben wir darauf geachtet, ob die extrakapilläre Komponente an den betroffenen Glomerula gleichstark (isomorph) oder unterschiedlich (anisomorph) ausgeprägt war.

Die in den Tabellen 16 und 17 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß bei dem Vergleich zwischen Struktur, Ausprägungsgraden und Verlaufsformen der von uns unterschiedenen Subtypen einerseits, mit der Klinischen Symptomatik andererseits keine signifikanten Unterschiede bestehen, so daß die beiden Subtypen gemeinsam besprochen werden können.

Der Vergleich zwischen der Morphologie der extrakapillären Komponente mit dem Nierengewicht ergibt, daß bei 3 jüngeren Patienten (z. B. 25 Jahre) eine deutliche bis beträchtliche Gewichtserhöhung (bis 350 g) besteht, während ältere Patienten z. T. ein normales Nierengewicht zeigen. Bei 12 Fällen findet sich ein Nierengewicht von 150 g und darunter. Nach dem histologischen Befund ist diese Verminderung wesentlich durch die Auswirkungen einer begleitenden deutlichen Lumeneinengung der intrarenalen Arterien bedingt, welche häufig in Korrelation zu einer klinisch angegebenen Hypertonie steht (BACANI et al. 1968).

Auf Grund klinischer Angaben bzw. bei Berücksichtigung eines jugendlichen Lebensalters hat bei 16 Patienten eine Hypertonie bestanden. Ein erhöhtes Herzgewicht (bei Erwachsenen über 400 g) findet sich aber nur bei 11 Fällen; davon zeigen nur 4 Fälle ein Herzgewicht über 500 g. Man könnte aus dieser Diskrepanz schließen, daß der typische Ablauf der GN sehr rasch erfolgte, so daß die GN-bedingte Hypertonie noch nicht eine wesentliche Linksherzhypertrophie hervor-

rufen konnte.

Ein Vergleich zwischen der Glomerulummorphologie und der klinischen GN-Verlaufsdauer ist nicht möglich, da entsprechende klinische Angaben häufig fehlen.

In der klinischen Symptomatik fällt auf, daß bei 13 Fällen eine kombinierte Protein-Erythrozyturie, bei weiteren 2 Fällen eine Proteinurie angegeben wird. Bei 6 Fällen fanden sich zusätzlich granulierte Zylinder. 18 Fälle zeigten eine chronische Niereninsuffizienz bzw. ein akutes Nierenversagen. Der fibröse Subtyp bedingt offensichtlich einen fast vollständigen Zusammenbruch der Nierenfunktion, ein Umstand, den besonders auch die Zahl von Dialyse-Fällen dokumentiert (7 von 14 Fällen).

Eine Anämie wird bei 14 Patienten angegeben.

Während bei dem proliferativ-fibrosierenden Subtypus ähnlich wie bei fast allen GN-Typen das männliche Geschlecht etwa doppelt so häufig (bei unseren Fällen 9 : 5) als das weibliche Geschlecht betroffen ist (BOHLE et al. 1969), ist das Geschlechtsverhältnis beim proliferativen Subtypus etwa ausgeglichen.

4 Patienten verstarben bis zum 35. Lebensjahr, 3 weitere bis zum 48. Lebensjahr. 14 Patienten erreichten ein Lebensalter zwischen 56 und 81 Jahren.

Auch in Bezug auf die Todesursache ergaben sich bei beiden Subtypen keine signifikanten Unterschiede: bei 71 % bzw. 78 % der Fälle erfolgte der Tod an Urämie bzw. akutem Nierenversagen.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß die klinische Symptomatik nicht von der Struktur, dem Ausprägungsgrad oder der morphologischen (iso- oder anisomorphen) Verlaufsform der extrakapillären Komponente, sondern offenbar hauptsächlich durch die intrakapilläre GN-Komponente bestimmt wird. Die Symptomatik ist charakterisiert durch Proteinurie, Erythrozyturie, Hypertonie und Anämie und steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Literaturangaben (ROTTER 1983, BACANI et al. 1968, BELL 1946, BOHLE et al. 1969, EARLE and JENNINGS 1959, FISCHBACH 1976, GRISHMAN and CHURG 1960, HAMBURGER 1968, HARDWICKE and LANNIGAN 1968, HUTT and SOMMERS 1963, PIRANI and POLLAK 1967, ZINGG 1960).

Die Prognose der GN hängt offensichtlich sowohl von der Zahl der betroffenen Glomerula als auch von dem Grad der Veränderungen der intrakapillären Komponente des einzelnen Glomerulum ab, wobei fibrosierende Alterationen der Kapsel zusätzlich eine wesentlich erheb-

lichere Beeinträchtigung der Nierenfunktion bedeuten als proliferative Veränderungen (BACANI et al. 1968, KRUMHAAR et al. 1971, BOHLE und SITTE 1960, COCHRANE 1969, JONES 1963). Ob die rasch progrediente GN nach Streptokokkeninfekt eine bessere Prognose als die idiopathische Form hat, wie von zahlreichen Autoren (BACANI et al. 1968, LEWIS et al. 1971, HEPTINSTALL 1966) angenommen wird, ist aus unseren Sektionsfällen nicht zu entscheiden, da entsprechende anamnestiche Angaben meist fehlen.

Leider liegen in den meisten unserer Fälle keine Angaben über die Verlaufsdauer vor; jedenfalls kann von einer raschen Verschlechterung der GN-bedingten Symptomatik innerhalb von Tagen bis Wochen ausgegangen werden (LEWIS et al. 1971, SEYMOUR et al. 1971). Ob der zu einer frühzeitigen Niereninsuffizienz führende klinische rasche Verlauf ebenfalls ausschließlich auf die intrakapilläre Komponente zurückzuführen ist oder zusätzlich durch die extrakapilläre Komponente bedingt wird, läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen nicht entscheiden. Bisher ist nicht mit Sicherheit bekannt, inwieweit die Dialyse GN-spezifische morphologische Veränderungen modifiziert (BENCOSME and MORRIN 1967, BUSS 1970, CHURG and GRISHMAN 1976, DAVID 1967, JONES 1974, MENEFEE and MUELLER 1967, MIN et al. 1974, MORITA et al. 1973, MOSTOFI et al. 1971, NAGLE et al. 1969).

Die größere Häufigkeit des segmentalen Subtypus gegenüber dem Halbmond-Subtypus sowohl bei dem proliferativen als auch dem fibrosierenden Subtypus spricht für eine einheitliche formale Pathogenese beider Formen, nämlich initial möglicherweise eine fokale Disintegration der Basalmembran (MIN et al. 1974, MOSTOFI et al. 1971, MORITA et al. 1973, STEJSKAL et al. 1973). Hinsichtlich der Ätiologie ist lediglich bekannt, daß rasch progrediente Glomerulonephritiden nach Streptokokkeninfekten auftreten können (BALDWIN et al. 1974, ZABRISKIE 1971, BECKER and MURPHY 1968, HAMBURGER 1973). Auffälligerweise liegen in unserem Sektionsmaterial lediglich beim proliferativen Subtypus in immerhin 3 von 7 Fällen Hinweise auf mögliche Streptokokkeninfekte in der Anamnese vor.

Zur Frage der Therapiewirksamkeit von Corticoiden, Zytostatika, Indometacin, Immunsuppressiva bzw. Antikoagulantien bei der rasch progredienten GN (KINCAID-SMITH et al. 1968, ROTHER 1971, RENNER et al. 1969, MICHELSEN et al. 1969) können wir auf Grund unserer Fälle keine Aussage treffen.

B. Fokal-segmentale GN

Es handelt sich um eine lediglich histologisch definierte Sammelgruppe pathogenetisch und immunhistologisch differenter GN-Typen. Gemeinsames Definitionskriterium ist, daß GN-Veränderungen nur fokal, d. h. an einigen Glomerula, und an diesen wiederum nur segmental auftreten (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978, THOENES 1982). Berücksichtigt man diese Mitteilungen, können folgende Untergruppen unterschieden werden:

1. Symptomatische Formen bei Goodpasture-Syndrom, Wegener-Granulomatose, Erythematodes (THOENES 1982, GINZLER et al. 1974, KOFFLER et al. 1967, FARQUHAR et al. 1957, NOWAKOWSKI et al. 1971).
2. Embolisch-thrombotische Formen bei bakterieller oder mykotischer Glomerulum-Embolie, bei subakuter bakterieller Endokarditis (= Thrombokapillaritis nach ZOLLINGER und MIHATSCH 1978, wahrscheinlich kombiniert mit immunologischen Reaktionen gegen die ursächlichen Erreger) und bei generalisierter intravasaler Koagulation (BARI et al. 1970, BLAINEY et al. 1968, MACANOVIC et al. 1972, VASSALLI and McCLUSKEY 1965).
3. Immunkomplex-bedingte Formen.

Hier werden die folgenden Subtypen unterschieden:

3.1. Proliferative GN.

Es handelt sich um eine GN, bei der die Ablagerung der Komplexe bzw. von Komplement zwar diffus, die GN-Reaktion aber nur fokal-segmental erfolgt (WEST et al. 1968, G.H. THOENES 1976, COCHRANE 1971, EDGINGTON 1974, GERMUTH and RODRIGUEZ 1973, HEPTINSTALL and JOEKES 1961, KOFFLER and PARONETTO 1965, McCLUSKEY et al. 1966). Als Ursache dieses Phänomens diskutierten ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) Dauer und Ausmaß der Immunkomplex-Ablagerung sowie lokale Stoffwechselunterschiede im Glomerulum (McINTOSH et al. 1972, MAHIEU et al. 1972, MELLORS 1966, MICHIELSEN and CREEMERS 1967, PIERCE and NAKANE 1969, UNANUE et al. 1968, WARD et al. 1966).

3.2. Sklerosierende GN. Synonyma: sklerosierende Glomerulopathie, fokale Glomerulosklerose, segmental-fokale Hyalinose (THOENES 1982).

Charakteristisch ist eine starke Vermehrung der Mesangialmatrix (= Sklerosierung), welche die Kapillarlumina umschließt und zur Verödung bringt. Restierende Lumina enthalten lipoidspeichernde

Schaumzellen. Immunhistologisch finden sich an diesen Stellen Ablagerungen von IgM und C3-Komplement (THOENES 1982, BURKHOLDER 1968, McCLUSKEY 1971) oder auch IgM (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978). Eine fokal-lobale sklerosierende GN deuten ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) nicht als selbständige GN-Form. Es handelt sich dabei nur um ein Spätstadium der segmental-fokalen sklerosierenden GN (HEPTINSTALL and JOEKES 1961).

4. Overload-Glomerulitis

Darunter verstehen ZOLLINGER und MIHATSCH segmental-fokale proliferative oder sklerosierende Glomerulumveränderungen, welche fast ausschließlich bei Pyelonephritis mit bilateral kontrakten Nieren auftreten. Die Ursache soll nicht in einer Ischämie, sondern in einer Funktionsüberlastung oder in einer Resistenzminderung der Glomerula gegenüber einer minimalen Bakteriämie oder toxisch bzw. immunologisch bedingten Schädigungen zu suchen sein.

Im eigenen Material finden wir nur 2 Fälle mit fokal-segmentaler GN in fortgeschrittenen anisomorphen Verlaufsstadien mit chronischer Niereninsuffizienz. Histologisch ist bei unseren 2 Fällen nicht eindeutig der Subtyp der Untergruppe 3 festzulegen. Berücksichtigt man die gute Prognose der fokal-segmental proliferativen GN sowie den häufigen Übergang in eine diffuse mesangiale GN (BLAINEY et al. 1968), wäre es verständlich, daß dieser GN-Typ in unserem Sektionsmaterial möglicherweise nicht vertreten sein könnte. Auf Grund des klinischen Verlaufs unserer beiden fokal-segmentalen GN-Fälle mit Niereninsuffizienz über 1 Jahr sowie der klinischen Symptomatik dürften sie eher dem fokal-segmental sklerosierenden GN-Typ zuzurechnen sein (RUMPELT und THOENES 1973), auch wenn ausschließlich die PAS-Färbung bei unseren Fällen keine eindeutige Diagnose zuläßt.

Die geringe Fallzahl der fokal-segmentalen GN überrascht zunächst. Doch betont insbesondere THOENES (1982), daß dieser GN-Typ "bei genauer Betrachtung entweder von vornherein oder im weiteren Ablauf diffusen Charakter" hat oder annimmt.

Überraschend ist die Diskrepanz zwischen dem fortgeschrittenem Stadium der Niereninsuffizienz in beiden Fällen und der großen Anzahl der betroffenen Glomerula; möglicherweise ist diese Diskrepanz mit

einem vergleichsweise raschen klinischen Verlauf zu erklären, für den noch andere Faktoren wie beispielsweise begleitende Gefäßveränderungen verantwortlich sein dürften (HYMAN and BUNKHOLDEA 1973, RUMPELT und THOENES 1974, BENACERRAF et al. 1959, BOHLE et al. 1974, HENSON 1971, JONES 1974). Auffällig erscheint das seltene Vorkommen der fokal-segmental sklerosierenden GN (im Gegensatz zu THOENES (1982), FISCHBACH 1976, SCHULZ et al. 1979) in unserem Sektionsmaterial, da dieser GN-Typ bekanntermaßen eine vergleichsweise ungünstige Prognose aufweist (McGOVERN 1964). Vermutlich wird dieser GN-Typ jedoch bei der Routinediagnostik histologischer Nierenpräparate in der PAS-Färbung häufig nicht erkannt, da ohne Spezialfärbungen eine Verwechslung mit einer fokal-segmental betonten Glomerulosklerose z. B. bei Diabetes mellitus oder Arteriosklerose denkbar erscheint (JONES 1974, MORAN et al. 1962). Andererseits könnte ein Teil der Fälle in fortgeschrittenen Stadien bei den diffusen GN-Typen enthalten sein.

Die Beobachtung, daß bei der fokal-segmental sklerosierenden GN zunächst die iuxtaglomerulären Glomerula befallen sein sollen (RICH 1957, HABIB et GUBLER 1971, BOHLE et al. 1974), konnten wir verständlicherweise bei unseren Fällen nicht bestätigen, zumal uns Nierenbiopsien dieser Fälle nicht vorliegen.

Leider können wir auch nicht zur Häufigkeit der Hämaturie Stellung nehmen, die besonders oft gerade mit der fokal-segmental sklerosierenden GN kombiniert sein soll (FERRIS et al. 1967, GLASGOW et al 1970, HABIB et GUBLER 1971, TRAVIS et al. 1960, JOHNSTON and SHULER 1969, ROSS 1960, ROY et al. 1973, WEINGARD et al. 1979). Auf Grund der unsicheren lichtoptischen Diagnostik der Subtypen des fokal-segmentalen GN-Typs und unserer geringen Fallzahl können wir keine Aussagen zu Klinik, Verlauf, Prognose und Therapiewirksamkeit (KAMPF und BAETHKE 1974) treffen.

Die Diagnose einer fokal-segmentalen GN[†] scheint ein Spezificum der bioptischen GN-Diagnostik zu sein, für die nur kleine Gewebszylinder mit wenigen Glomerula zur Verfügung stehen. Wir nehmen an, daß sich zahlreiche Fälle mit "fokal-segmentaler GN" an Schnitten, die größere Nierenflächen erfassen, als anisomorphe Verlaufsformen typischer diffuser GN-Entitäten erweisen würden (BERGER et al. 1969, HABIB 1970, KARK et al. 1958, LABOVITZ et al. 1972).

1.3.0 Membranös-mesangiale GN

Während die vorstehend diskutierten GN-Typen an autoptischen Nierenschnitten relativ leicht abgrenzbar sind, solange fortgeschrittene postmortale Veränderungen fehlen, und bei diesen Typen eine gute Korrelation zu den entsprechenden bioptischen Klassifizierungen möglich ist, ergeben sich beträchtliche Schwierigkeiten bei der autoptischen Diagnostik und Klassifizierung der membrano-proliferativen GN (MPGN).

Bei der Klassifizierung unseres Materials haben wir daher zunächst alle Fälle zu einer Sammelgruppe unter Bezeichnung

"Membranös-mesangiale GN"

zusammengefaßt, bei denen Veränderungen der Basalmembranen erkennbar waren.

Schwierigkeiten der Klassifizierung ergeben sich bereits dadurch, daß bei der biptischen Diagnostik der MPGN mindestens 3 Subtypen unterschieden werden

Typ I der MPGN

Nach THOENES (1982) und vielen anderen Autoren (BOHLE et al. 1974, CAMERON et al. 1970, HABIB et al. 1973, MACADAM 1970, MANDALENAKIS et al. 1971, NAGI 1972, VAN ACKER et al. 1970, ROTTER 1983, MOREL-MAROGER et al. 1972) ist dieser Typ charakterisiert durch eine frühzeitige Verdickung der Basalmembranen, einerseits bedingt durch subendotheliale "fibrinoide" Immundepot-Ablagerungen, andererseits durch eine "Mesangialisation" der Membranen (= Übergreifen der Mesangialzellen und der Mesangialmatrix auf die Basalmembranen - ARAKAWA and KIMMELSTIEL 1969). Aus diesen Veränderungen resultiert eine Doppelkonturierung der Membranen. BURKHOLDER (1974) bezeichnet diese Form der MPGN nicht als Typ I sondern als Typ II. ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) verwenden die Bezeichnung als MPGN ausschließlich für diesen Typ.

Die wesentlichen Schwierigkeiten entstehen dadurch, daß die subendothelialen Depots bei der PAS-Färbung gegen die gleichfalls rot gefärbte Mesangialmatrix nicht differenzierbar sind (McMANUS and ... 1966). Ein lichtoptischer Nachweis der Immundepots ist nur mit Säurefuchsin-Orange G-Färbung möglich (ZOLLINGER und MIHATSCH ...). Sind subendotheliale Ablagerungen nur elektronen-

der Membranen ist lichtoptisch besonders

deutlich mit der Versilberungsmethodik erkennbar. Diese ergibt aber an autoptischen Nierenpräparaten nach eigenen Versuchen kein verwertbares Ergebnis. Mit der PAS-Färbung ist die Doppelkonturierung bioptisch meist darstellbar, autoptisch dagegen nur schwer oder nicht eindeutig zu erkennen.

Dagegen ist die Interposition von Mesangialzellkernen auch an autoptischen Präparaten eindeutig zu erfassen. Doch wird die differentialdiagnostische Bedeutung dieses Befundes dadurch eingeschränkt, daß die Mesangialisierung auch bei anderen GN-Typen, insbesondere in Spätstadien der mesangialproliferativen GN auftritt.

Typ II der MPGN

THOENES (1982) versteht unter dem Typ II die MPGN mit dichten intramembranösen Depots (dense deposits), welche sich elektronenoptisch als stark osmiophile bandförmige oder klein-noduläre Massen in der Lamina densa der Basalmembranen der Glomerulumschlingen, häufig auch in den Basalmembranen der Tubuli sowie subendothelial in den Arteriolen nachweisen lassen. Dabei handelt es sich um abnormales Glykoprotein, nicht um Immunkomplexe. Diese Befunde sind pathognomonisch (MAHIEU 1972, NAGI 1972). Eine Proliferation der Mesangialzellen und Vermehrung der Mesangialsubstanz unterschiedlichen Grades sowie eine mesangiale Interposition können hinzutreten.

Lichtoptisch läßt sich das elektronenoptisch dichte Material nur bei Überfärbung mit der PAS-Methenamin-Silberfärbung als argento-phil sowie mit der Luxol-fast-blue-Färbung darstellen (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978). Bei der PAS-Färbung sind die Basalmembranen nicht verdickt, zeigen aber eine auffällige homogene lichtbrechende Beschaffenheit (THOENES 1982).

Diesen Typ II der MPGN grenzen ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) im Gegensatz zu zahlreichen Autoren von der MPGN dadurch ab, daß sie von einer "intramembranösen" GN sprechen.

Typ III der MPGN

Dieser Typ ist gekennzeichnet durch einen Verlust der Argento-philie der Basalmembranen (PASM-Färbung am Ultradünnschnitt) bei starker Verdickung durch Einlagerung eines nicht-argyrophilen Materials. Dieses liegt elektronenmikroskopisch subendothelial und subepithelial. Es besteht eine nur geringfügige mesangiale Proli-

feration. Die Tubulusmembranen können gleichartig verdickt sein wie die Basalmembranen der Glomerulumschlingen. An diesen führt der Prozeß zu einer Destruktion der Basalmembranen.

Auch BURKHOLDER (1974) nominiert diesen GN-Typ als Typ III der MPGN.

Typ IV der MPGN

BURKHOLDER versteht darunter GN-Befunde mit mehr segmentaler Anordnung der mesangialen Proliferation mit Vermehrung der Mesangialmatrix (= Sklerose) bei nur geringer Verdickung der Basalmembranen. Besonders bei diesem Typ beobachtet er eine, vom Glomerulumstiel ausgehende axiale Sklerose, welche zur Peripherie fortschreitet. Es kann eine Hyalinose der Vasa afferentia bestehen.

Lobulärer Typ der MPGN

Charakteristisch ist eine exzentrische Verbreiterung der Matrix im Zentrum eines Glomerulum-Lobulus, so daß diese Bezirke im Schnitt als abgerundete Scheiben imponieren, durchsetzt von mehr oder weniger zahlreichen Mesangialzellkernen. Diese liegen bei dem differentialdiagnostisch abzugrenzenden lobulären Typ der diabetischen Glomerulosklerose am Rande der Scheibe. Um die "Matrixscheibe" sind bei dem lobulären Typ der MPGN abgerundet konturierte und häufig kontrahierte Schlingen angeordnet, so daß von uns sog. "Totschlägerringstrukturen" entstehen. Auch der Vergleich mit der Wählscheibe eines Telefonapparates liegt nahe, wenn man sich die Löcher für die Nummern eng aneinanderliegend vorstellt. Während einige Autoren (BOHLE et al. 1974, CORBEEL 1966, MANDALEIAKIS et al. 1971) das Bestehen einer "lobulären GN" als eigene GN-Entität diskutieren, sieht die Mehrzahl der Autoren (THOENES 1982, BURKHOLDER et al. 1970, CAMERON et al. 1970, HABIB et al. 1973, HERDMAN et al. 1970, MICHAEL et al. 1971, NAGI 1972, PETERS et al. 1972, ROTTER 1983, ZOLLINGER 1973, KINCAID-SMITH 1973, EARLE 1970) in diesen Strukturen nur eine "lobuläre Variante" der MPGN. Nach ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) tritt diese besonders häufig beim Typ I der MPGN auf (36 % der Fälle), während sie bei der "intramembranösen" GN (= Typ II der MPGN) nur selten auftreten soll. Genau umgekehrter Meinung ist THOENES (1982): Die lobuläre Transformation entwickelt sich "sehr häufig"

beim Typ II der MPGN (= intramembranöse GN nach ZOLLINGER und MINATICH 1978).

Einige Autoren (STRIPE et al. 1977, ANDERs et al. 1977) grenzen noch einen weiteren Typ der MPGN ab, bei dem neben den anderen morphologischen Kriterien der MPGN die glomeruläre Basalmembran an der Silbermetenamin-Färbung aufgesplittert erscheint.

Die Subtypisierung der MPGN nach ZOLLINGER und MINATICH (1978) ist noch nicht beendet.

Möglicherweise handelt es sich bei allen Subtypen um eigenständige GN-Entitäten, welche bisher durch die folgenden Merkmale zu einer Sammelgruppe MPGN zusammengehalten werden:

Elektronenmikroskopisch nachweisbare Verdickung der Schlingenbasalmembranen mit unterschiedlicher Textur sowie mit variierender lichtoptischer Darstellbarkeit;

eine von BURKHOLDER (1974) betonte gemeinsame Tendenz zur Lobulierung der Glomerularkapsel;

durch eine häufig auftretende Hypokomplementämie (WILLIAMS et al. 1973, WHITE 1966, WEBB 1965, VALLBOA et al. 1971), welche am konstantesten beim Typ II (intramembranöse GN) auftritt (THOMES 1962).

Nicht nur die theoretische Abgrenzung bzw. Subtypisierung der MPGN ist umstritten. Auch Angaben über die elektronenmikroskopischen Befunde sind differiert (BURKHOLDER et al. 1970, MACADAM 1970, JAGI 1972, HOPER et al. 1974, MÜLLINGHOFF et al. 1973, OLSEN et al. 1979, CHURCH and BRIDGMAN 1976). So beschreiben OLSEN et al. (1980) eine Destruktion der Basalmembran in Form einer Zerspaltung der Lamina densa, wie sie für den GN-Befund beim ALPORT-Syndrom weitgehend charakteristisch ist, auch bei GN-Typen, welche lichtoptisch als minimal changes, fokal-segmentäre proliferierende oder sklerosierende GN, mesangial- oder membranoproliferative GN diagnostiziert wurden. Nach ZOLLINGER und MINATICH (1978) soll dieser Befund aber selbst bei der durch die dichten intramembranösen Depots der ALPORT-GN sehr ähnlichen intramembranösen GN (= Typ II der MPGN) nicht auftreten.

OLSEN et al. (1980) sehen auch dichte mesangiale Depots, welche im allgemeinen als Immunkomplex-Ablagerungen gedeutet werden, bei mehreren, lichtoptisch definierten GN-Typen auftreten. Das Gleiche gilt für die Mesangialisation der Basalmembranen.

OLSEN et al. (1980) kommen zu dem Schluß, daß "der Grad der Korrespondenz zwischen Lichtmikroskopie und Elektronenmikroskopie ... nicht so hoch" ist, wie dies allgemein angenommen wird. Diese Einschränkung gilt vor allem für die Abgrenzung der MPGN. OLSEN et al. (1980) fordern, daß jeweils anzugeben ist, ob die Abgrenzung lichtoptisch, elektronenmikroskopisch oder durch Kombination beider Methoden erfolgt ist. Damit relativieren OLSEN et al. (1980) deutlich eine ausschließlich lichtmikroskopisch erstellte biopische Diagnose einer MPGN.

Diese differentialdiagnostische Schwierigkeit erhöht sich stark bei dem Versuch einer autoptischen Abgrenzung der MPGN und ihrer Subtypen. In dem Ergebnis-Teil dieser Arbeit haben wir die Subtypisierung der Sammelgruppe der "membranös-mesangialen GN" nach den folgenden Kriterien vorgenommen:

- a) isomorpher oder anisomorpher Verlauf
- b) Art und Lokalisation der Glomerulumveränderungen

c) assozierte Zell-Proliferation und Matrixvermehrung im Mesangium (proliferativ-sklerosierender Subtyp) oder überwiegende Matrix- bei nur geringfügiger oder kaum merkbarer mesangialer Zellvermehrung (primär sklerosierender Subtypus).

Die Kriterien b und c beinhalten wesentlich Umbauveränderungen im Glomerulum, während die Art des Umbaus der Basalmembranen bei dieser Subtypisierung nicht berücksichtigt wurde.

Tab. 18^{a)} sind die 8 Subtypen der Sammelgruppe der "membranös-mesangialen" GN (115 Fälle) mit ihren morphologisch-klinischen Relationen zusammengestellt. Mit "fetten" Zahlen sind die Parameter herausgehoben, welche bei mehr als der Hälfte der entsprechenden Fallzahlen als positiv ermittelt werden konnten. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei zahlreichen Fällen entsprechende Angaben in den Patienten-Akten fehlen. Die Gründe hierfür wurden in Abschnitt "Material und Methodik" aufgeführt. Wir können mit Sicherheit davon ausgehen, daß die Fallzahlen für die klinischen Parameter weitaus höher anzusetzen wären, wenn entsprechend gezielte Untersuchungen erfolgt bzw. in den Krankengeschichten vermerkt worden wären. Trotz dieser nicht unbeträchtlichen Einschränkung der Auswertungsmöglichkeiten klinischer

^{a)} In 115 Fällen konnten Angaben zu den Parametern in Tab. 18 zusammengestellt werden. Die Fallzahl in aufgegliederten Spalten der Tabelle ist dann kleiner als die Fallzahl des entsprechenden

Tabelle 18: Übersicht über die morphologisch-klinischen Relationen bei der Sammelgruppe der membranösen mesangialen GN

Subtypen der membranösen mesangialen GN	Stadium	Fallzahl	Nierengewicht		Herzgewicht		Hy-per-tonie	Ana-mie	Harnbefunde		chron. N.I.	Todesursachen		Rezidi-vfälle	Ta-bel-Nr.	Klinische Diagnosen		Keine Klassifizierung	Keine Dia-gnose
			180g >	150g <	400g bis 500g	500g >			Pro-tein-urie	gran. Zy-lin-urie		Inter-kur-rent	davon GN be-dingt			GN	Pyelo-neph-r.		
Isomorphe Typen		75	21	41	51		56	18	41	4	12	68	7	18		21	6	5	43
1.3.1. global/proliferativ-sklerosierend	I	11	4	4	5	2	8	-	3	1	-	10	1	-	3	3	1	-	7
	II	28	6	19	11	9	22	8	14	1	7	25	3	11	4/5	6	2	5	15
	III	7	3	2	5	1	7	2	4	1	3	7	-	-	6	3	-	-	4
1.3.2. global-primär sklerosierend	I	3	1	1	2	-	2	-	2	-	-	3	-	-	-	1	-	-	2
	II	9	2	6	1	4	5	3	6	-	-	9	-	4	7	3	1	-	5
	III	2	-	2	-	-	1	1	1	-	1	2	-	-	-	1	-	-	1
1.3.3. axial/proliferativ-sklerosierend	II	9	3	6	4	3	7	4	7	1	1	7	2	3	8	4	1	-	4
	III	1	1	-	-	1	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
1.3.4. axial/primär sklerosier.	I	5	1	1	2	1	3	-	3	-	-	4	1	-	9	1	-	-	4
anisomorphe Typen		40	2	28	32		35	18	25	4	8	18	22	-		13	4	17	6
1.3.5. global/prol.-skleros.	III	6	1	4	1	4	5	-	3	1	-	2	4	-	10	2	-	3	1
1.3.6. global/primär sklerosier.	III	3	1	5	4	3	7	7	7	-	4	2	6	-	11	4	-	4	-
1.3.7. axial/prol.-sklerosier.	III	17	-	12	7	5	14	6	8	1	3	12	5	-	12	3	4	5	5
	IV	4	-	3	2	2	4	2	4	1	-	2	2	-	12	-	-	4	-
1.3.8. axial/primär sklerosier.	IV	5	-	4	1	3	5	3	3	1	1	-	5	-	13	4	-	1	-
Subtypen 1.3.1.-1.3.8.		115	23	69	83		91	36	66	8	20	86	29	18	-	34	10	22	49

Parameter lassen sich aus den Angaben in Tabelle 18 mit der gebotenen Vorsicht einige Schlußfolgerungen ziehen.

Isomorphe Verlaufsformen (1.3.1.-1.3.4.)

Die Herzgewichtszunahme tritt im Stadium I dieser Subtypen eine besitzte Streuung. Die Ursache dürfte in den Einflüssen eines begleitenden interstitiellen Ödems (Gewichtserhöhung) bzw. einer alters- oder Hypertonie-bedingten sog. Arteriolo-sklerose der Nieren zu suchen sein. Dies gilt auch für die isomorphen Verlaufsstadien II und III, bei denen aber auch eine deutliche Tendenz zur Erniedrigung des Nierengewichts unter 150 g erkennbar ist.

Das Herzgewicht korreliert stark mit der klinischen Angabe einer Hypertonie. Die Anzahl der Hypertoniefälle in Tabelle 18 ergibt sich aus der Summation der Fälle mit einem Herzgewicht ab 400 g und der Fälle mit klinischer Angabe einer Hypertonie ohne Erhöhung des Herzgewichts. Diese Diskrepanz findet sich häufig bei Individuen unter 35 Jahren, bei denen das "normale" Herzgewicht weit aus niedriger als mit 400 g anzusetzen ist.

Auffällig ist, daß Hypertoniefälle bei allen isomorphen Subtypen sehr häufig sind. Da dieser Parameter bereits im Stadium I der Subtypen bemerkenswert häufig auftritt, könnte man die Hypertonie als Pathogenom bei der Sammelgruppe der "membranös-mesangialen Glomerulonephritiden" betrachten. Dabei ergibt sich keine eindeutige Beziehung zwischen den Glomerulumstrukturen, welche als Basis für die Subtypisierung verwendet wurden (siehe oben: morphologische Parameter).

Die relative Häufigkeit dieses Symptoms ist zwar keine Klärung der Frage, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Hypertonie handelt. Doch spricht die relative Häufigkeit dieses Symptoms gegen die Annahme einer zufälligen Syntropie von essentieller Hypertonie.

Angaben über eine chronische Anämie (hb unter 11 g %) fehlen in den Patienten-Akten weitgehend. Es dürfte aber kaum als zufällig zu bewerten sein, daß dieser klinische Parameter nur bei Fällen

im Stadium II und III vermerkt ist und bei Fällen im Stadium I fehlt. Wenn man davon ausgeht, daß es sich um eine renal bedingte Anämie gehandelt hat, ist bemerkenswert, daß dieses Symptom bereits im Stadium II angegeben wird, in dem noch keine Schrumpfungsprozesse oder sonstigen auffälligen interstitiellen Veränderungen an den Nieren nachweisbar sind. Man könnte daraus schließen, daß das Auftreten einer renalen Anämie auf den Umbau der Glomerulumstrukturen zurückzuführen ist. Dabei zeigt sich keine eindeutige Beziehung dieses Symptoms zu den von uns gewählten morphologischen Parametern der Glomerulumveränderungen. Nach SIEBART (1977) werden 4 Faktoren für die Pathogenese der renalen Anämie verantwortlich gemacht:

- 1) Hämolytische Faktoren
- 2) Blutverluste
- 3) Mangelzustände
- 4) Störung der Erythropoese

1. Als Ursache der vermehrten Hämolyse gelten Harnstoff, Kreatinin (BOCK et al. 1962), Guanidine, Phenole und aromatische Amine (COHEN et al. 1968, GIORDANO et al. 1969, WARDLE 1970). Reversibel wird die Zellstabilität der Erythrozyten zusätzlich infolge Hemmung der Erythrozytenhexokinase bei pH-Abfall ungünstig beeinflusst (RAPOPORT et al. 1961, BOCK et al. 1965).

2. Okkulte Blutverluste meist aus dem Gastrointestinaltrakt haben vielfältige Ursachen. Neben einer verminderten Freisetzung des Thrombozytenfaktors III und Stoffwechselstörungen der Thrombozyten (HOGWITZ 1970) werden eine Verminderung des Prothrombinkomplexes und vasculäre Faktoren diskutiert (SINGH et al. 1968, DEUTSCH et al. 1968).

3. Die Serum-Eisenspiegel bei chronischer Niereninsuffizienz können im Normbereich liegen, aber auch erhöht oder erniedrigt sein (BSCHBACH et al. 1970, KAYE 1958). Allerdings ist der Erythrozyten-Eisenturnover bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erniedrigt (ADAMSON 1968). Ob tatsächlich ein Mangel an Vitamin B 12 und Folsäure bei chronischer Niereninsuffizienz vorliegt, ist noch umstritten (HAMPERIS et al. 1967, LASKER et al. 1963).

4. Allgemein gilt als wichtigster Faktor für die Entstehung der

renalen Anämie der Mangel an Erythropoetin (ERSLEV 1953, KRANTZ et al. 1963, JAKOBSON et al. 1959, REMMELE 1963), einem thermolabilen Glykoprotein, das vergleichbar dem Renin-Angiotensin-System aus einer Vorstufe renal und zum kleineren Teil extrarenal aktiviert wird (GURNEY and FRIED 1965, CALLEN and LIMARZI 1950), und dessen Erfolgsorgan das Knochenmark darstellt. Neben dem Erythropoetin wurden weitere, die Erythropoese stimulierenden Substanzen beschrieben (LINMAN and BETHELL 1960). Auf welcher Ebene - zu geringe Neubildung von Erythropoetin, Inhibition der Erythropoetinwirkung durch Toxine oder zusätzliche Schädigung des Knochenmarks mit Unwirksamkeit des normalen Erythropoetins als Folge - das Erythropoetin oder andere Faktoren, die die Hämatopoese beeinflussen, wirksam werden, ist noch nicht hinreichend gesichert (ESSER et al. 1973, FISLER et al. 1968).

Auch Angaben über eine Proteinurie sind relativ häufig, ohne daß der Ausprägungsgrad aus den Patienten-Akten eindeutig zu ersehen ist. Auffällig ist in Tabelle 18, daß dieses Symptom relativ häufiger erwähnt ist, wenn entweder eine deutliche globale Sklerosierung (1.3.2.) oder eine axiale Betonung (1.3.3. und 1.3.4.) des Gerüstumbaues der Glomerula besteht, während bei dem globalen proliferativ-sklerosierenden Subtypus (1.3.1.) eine Proteinurie in allen 3 Stadien relativ weniger häufig angegeben ist. Es könnte sich hierbei aber um Zufalls-Relationen handeln.

Die klinischen Angaben über eine Mikrohämaturie und über granulierte Zylinder im Harnsediment sind leider als sehr unvollständig zu bezeichnen und können daher nicht näher diskutiert werden.

Im Vergleich zur Proteinurie umgekehrte Beziehung ergibt sich für die Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz.

Diese besteht relativ häufig (28,5 %) im Stadium II des globalen proliferativ-sklerosierenden Subtypus und findet sich in auffälliger Häufigkeit in 2 von 11 Fällen bereits im Stadium I dieses Subtypus. Es besteht eine auffällige Diskrepanz zwischen dem nur geringfügigen morphologischen Glomerulumbefund und der Niereninsuffizienz. Auch bei den Rezidivfällen dieses Subtypus mit einem Stadium II des präfinalen GN-Schubs läßt sich die Ausbildung einer Niereninsuffizienz nicht quantitativ durch die Ver-

ödung der im 1. Schub betroffenen Glomerula erklären, welche mengenmäßig nur etwa 10 % - 20 % der Zahl aller Glomerula betreffen. Es muß zunächst dahingestellt bleiben, ob die chronische Niereninsuffizienz im Stadium I und II dieses Subtypus (1.3.1.) durch die Proliferation der Mesangialzellen mit Schlingenkompression bedingt ist, analog zum Stadium III der mesangialen rein proliferativen GN (1.2.1.), oder ob zusätzliche unterschiedliche Veränderungen der Schlingenmembranen von Bedeutung sind. Eine Zufalls-Relation zwischen einer chronischen Niereninsuffizienz mit dem Subtypus 1.3.1. erscheint ausgeschlossen, da das Bestehen einer chronischen Niereninsuffizienz in den Patienten-Akten entweder aus einer entsprechenden Diagnose oder aus Angaben zum Verlauf bzw. über Kreatininwerte oder wiederholte Dialysen-Behandlungen fast immer eindeutig zu ersehen ist.

Auf die Relation von klinisch festgestellten Ödemen zu den Subtypen der "membranös-mesangialen" GN-Sammelgruppe können wir nicht eingehen. Die Angaben in den Patienten-Akten waren lückenhaft. Werden allerdings Ödeme erwähnt, handelt es sich um ausgeprägte Ödeme im Sinn eines nephrotischen Syndroms. Durch die Generalisation der Ödeme ist die Abgrenzung von den häufiger vorkommenden kardialen Ödemen klinisch möglich (ROBSON 1972). Insbesondere bei Nachweis einer "fluid lung" dürften Ödeme als Folge einer Rechtsherzinsuffizienz eher die Ausnahme sein (KLEEMAN and FICHMAN 1967, SMITH 1957).

Die Initialsymptome sind wie bei den anderen GN-Typen weniger abhängig vom Stadium bzw. vom morphologischen Subtyp als vielmehr vom zeitlichen Abstand zwischen einer noch kompensierten Niereninsuffizienz und der Dekompensation, wobei die Symptome häufiger variieren als bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms, das bekanntlich klinisch leichter zu erkennen ist und eintörmiger verläuft (REUBI 1970, SARRE et al. 1971, ANTOINE and FAYE 1972). Die Initialsymptome variieren entsprechend dem vorherrschenden pathophysiologischen Symptomenkomplex nephrotisches Syndrom oder chronische Niereninsuffizienz (BOILE et al. 1974, CAMERON et al. 1973, MANDALENAKIS et al. 1971, WEST et al. 1965), wobei die Symptomatik im Fall der Niereninsuffizienz sich nicht von der Symptomatik einer Niereninsuffizienz bei ätiologisch völlig differenten Krank-

heitsbildern unterscheidet (VAN ACKER 1970, WEINGARD et al. 1980). Lediglich eine Hypertonie soll bei der membranoproliferativen GN vergleichsweise häufig vorkommen, wobei über die Häufigkeit dieses Symptoms bei den einzelnen Subtypen der membranoproliferativen GN noch keine einheitliche Meinung besteht (ABREO and MOORTHY 1982, BURKHOLDER 1970, CAMERON et al. 1973, HABIB et al. 1973, ANTOINE and FAYE 1972). Einige Autoren (BOHLE et al. 1974, HERDMAN et al. 1970, KINCAID-SMITH 1973) halten eine durchschnittliche Dauer von 10 Jahren zwischen Diagnosestellung und terminaler Niereninsuffizienz für möglich; eine Zeitangabe ist jedoch schon deshalb sehr problematisch, da wahrscheinlich die meisten Fälle klinisch nicht erkannt werden (ZOLLINGER 1973, BECKER 1968). Wahrscheinlich differiert der Verlauf bei Kindern und Erwachsenen erheblich (HABIB et al. 1973, MOREL-MAROGER et al. 1972, BOHLE et al. 1974).

Die Auswirkungen der Nierenerkrankung im Sinne der isomorphen Subtypen (1.3.1.-1.3.4.) auf die Lebensdauer sind als unwesentlich zu bewerten: Nur bei 11 von 75 Fällen (14,7 %) stand die unmittelbare Todesursache in einem ursächlichen Zusammenhang mit der GN. Nur 6 Fälle (8 %) starben unter den Zeichen einer Urämie. Bei der stark überwiegenden Zahl der Fälle (85,3 %) fanden sich interkurrente Todesursachen sehr unterschiedlicher Art. Die GN war bei diesen Fällen häufig ein erst postmortal festgestellter Nebenbefund.

Nur bei 32 Fällen (42,6 %) wurde klinisch eine Nierenerkrankung diagnostiziert und lediglich 21mal (28,0 % der 75 Fälle) als GN. Bei 6 Fällen wurde das Nierenleiden als chronische "Pyelonephritis" gedeutet, bei weiteren 5 Fällen nicht klassifiziert.

Ausprägung der Verlaufsformen (1.3.5.-1.3.8.)

Die Besonderheit besteht bei diesen Subtypen darin, daß die Glomerulum-Stadien I-IV nebeneinander zu beobachten sind. Während dem Verlaufs-Stadium III nur eine kleine Anzahl der Glomerula das Glomerulum-Stadium IV (totale Verödung) erreicht hat, wird das Verlaufs-Stadium IV durch zahlreiche verödete Glomerula cha-

Wir haben bei den isomorphen Verlaufsformen darauf verzichtet,

einen zeitlichen Bezug zwischen dem Glomerulum-Stadium und der klinischen Verlaufsdauer anzunehmen. Denn es besteht die Möglichkeit, daß bei isomorphem Verlauf alle Glomerula längere Zeit im Stadium I oder II persistieren. Da die Ätiologie in den meisten GN-Fällen unbekannt ist, lassen sich Hinweise für die morphologischen Verlaufsformen weniger aus der klinischen Verlaufsdauer gewinnen, die in den meisten Fällen sehr unbestimmt ist (ZINGG 1960, ELLIS 1942, BELL 1950, MURPHY and SCHULZ 1956, ZOLLINGER 1950, KETTLER et al. 1973), als vielmehr aus der Immunpathogenese. Solange die Ätiologie der GN nicht gesichert ist, fällt der Immunpathogenese eine Schlüsselrolle für das Verständnis der morphologischen Verlaufsformen isomorph/anisomorph zu (ANDRES et al. 1962, 1966, ASAMER et al. 1969, CHASE 1967, COCHRANE 1971, DREESMAN and GERMUTH 1972, EDGINGTON 1974, MICHAEL et al. 1964, ROTHER 1973, SARRE 1969). Neben der Größe der Immunkomplexe, ihren biochemischen Eigenschaften und ihrer Lokalisation in den Glomerula ist die Antigen-Antikörper-Relation sowie die Dauer der Zirkulation löslicher Immunkomplexe im Serum von entscheidender Bedeutung (BLÄKER et al. 1972, CARPENTIER et al. 1970, COCHRANE 1968, DIXON et al. 1961).

Auch bei einem Teil unserer Fälle spricht die Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz im isomorphen Stadium I, häufiger im Stadium II dafür, daß die Progredienz der Glomerulumveränderungen stark verzögert erfolgen oder ausbleiben kann.

Auch bei den anisomorphen Verlaufsformen kann aus dem morphologischen Bilde allein nicht auf die Dauer der GN geschlossen werden. Wie oben bereits kurz erwähnt, kann die Anisomorphie durch unterschiedliche Prozesse bedingt sein:

a) Alle Glomerula erkranken gleichzeitig; an einem Teil von ihnen erfolgt der Umbau der Glomerulumstruktur aber rascher als an den anderen. In diesem Falle würde eine sog. "diffuse" GN mit **fokal unterschiedlicher Progressionstendenz** bestehen.

b) Die Glomerula werden sukzessive befallen; die Progredienz ist gleich. Es würde sich dann um den "fokalen" GN-Typ handeln.

c) Es hat primär eine "diffuse" GN bestanden, bei der ein Teil der Glomerula Progredienz, ein anderer Teil Persistenz, ein kleiner Teil Restaurationstendenz zeigt.

Eine Entscheidung darüber, welche Möglichkeit bei welchem aniso-

morphen Fall bestanden hat, könnte nur durch wiederholte Nierenbiopsien unter Berücksichtigung einer klinisch eindeutig bekannten Verlaufsdauer getroffen werden. Dies ist an unserem Material nicht möglich.

Es liegt nahe anzunehmen, daß anisomorphe GN-Typen in erster Linie für einen langsam progredienten (chronischen) Verlauf sprechen. Offenbar führte die ausgesprochene Chronizität bei 4 Fällen dazu, daß klinisch nicht eine GN, sondern eine chronische "Pyelonephritis" diagnostiziert wurde. Nur in 13 von 40 Fällen (32,5 %) wurde die Diagnose einer chronischen GN gestellt. Bei 17 Fällen (42,5 %) wurde das Nierenleiden klinisch entweder nicht klassifiziert oder (bei 6 Fällen = 15 %) nicht erkannt.

BOHLE et al. (1969) wiesen erstmals darauf hin, daß bei der histologischen Klassifizierung der GN der Begriff "chronisch" nicht im Sinn des klinischen Begriffs Verwendung finden sollte, der den Faktor Zeit einschließt, der auch noch bei früheren Einteilungsversuchen der GN berücksichtigt wurde (BELL 1950, CHURG and KRISHMAN 1959, ZOLLINGER 1969). Der morphologische Begriff "chronisch" sollte für die Fälle vorbehalten bleiben, bei denen eine restitutio ad integrum nicht mehr zu erwarten ist. Es ist durchaus denkbar, daß eine GN mit klinisch chronischem Verlauf zu einem späteren Zeitpunkt ausheilt und damit nach morphologischen Kriterien nicht das Epitheton "chronisch" erhalten kann, beispielsweise bei einem nephrotischen Syndrom mit minimal changes (JASIB et al. 1961). Potentiell kann jeder GN-Typ nach morphologischen Kriterien chronisch werden, wobei der primär-chronische Verlauf bei fast allen GN-Typen mit Ausnahme der minimal changes, der exsudativen GN und der rasch progredienten GN weitaus überwiegt (ALLEN 1962, SARRE et al. 1971, DODGE et al. 1968, EDEL 1973, LERTINSTALL 1966, ZINGG 1960).

Abb. 1 läßt zu entnehmen, daß bei den anisomorphen Verläufen deutlicher Relationen zu einigen Parametern bestehen, die bei den isomorphen Verlaufsformen der Fall ist.

Das Nierengewicht liegt bei 70 % der Fälle unter 150 g (isomorphe Gruppe: 54,6 %). Nur selten (5 %) übersteigt das Nierengewicht 150 g (isomorphe Gruppe: 28,0 %). Häufig finden sich ausgesprochene Nierenvergrößerungen.

Das Nierengewicht über 400 g besteht bei 30 % der Fälle (isomorphe Gruppe: 68,0 %), über 500 g bei 42,5 % (isomorphe Gruppe: 28,0 %).

Dementsprechend liegt der Prozentsatz der Hypertonie-Fälle mit 87,5 % über dem bei der isomorphen Verlaufsform (74,7 %).

Angaben über eine chronische Anämie sind relativ häufig (45 %) im Vergleich zur isomorphen Gruppe (24,0 %).

Eine Proteinurie ist bei 62,5 % der Fälle vermerkt (isomorphe Gruppe: 54,6 %). Die Erythrozyturie ist mit 20 % etwa gleich häufig vermerkt wie bei der isomorphen Gruppe (16,0 %).

Eine chronische Niereninsuffizienz fand sich bei 85,0 % (isomorphe Gruppe: 26,6 %).

bei 22 Fällen (55,0 %) stand die Todesursache in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der GN (isomorphe Gruppe: 9,3 %) bei 17 von diesen 22 Fällen (77,3 %) mit den Zeichen einer Urämie.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei anisomorphen Verlaufsformen die morphologischen Parameter (Abnahme des Nierengewichts; Erhöhung des Herzgewichts) sowie die klinischen Parameter (Hypertonie; chronische Anämie; Proteinurie; chronische Niereninsuffizienz) weitaus stärker ausgeprägt sind als bei der Gruppe mit isomorpher Verlaufsform. Der Krankheitsverlauf wird überwiegend von der GN bestimmt.

-- -- --

Die im Ergebnisteil dieser Arbeit durchgeführte Subtypisierung der "membranös-mesangialen" GN-Gruppe führte, abgesehen von der Unterscheidung zwischen iso- und anisomorphen Verlaufsformen, nicht zu einer eindeutigen Abgrenzung von GN-Entitäten. Insbesondere ermöglicht diese Subtypisierung keine Differentialdiagnose zwischen Fällen vom Typ der mesangial-proliferativen und der membranoproliferativen GN.

Es war daher zu untersuchen, ob eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Veränderungen der Basalmembranen an den autoptischen Nierenschnitten eine Korrelation zu den bioptisch klassifizierten GN-Typen ergibt.

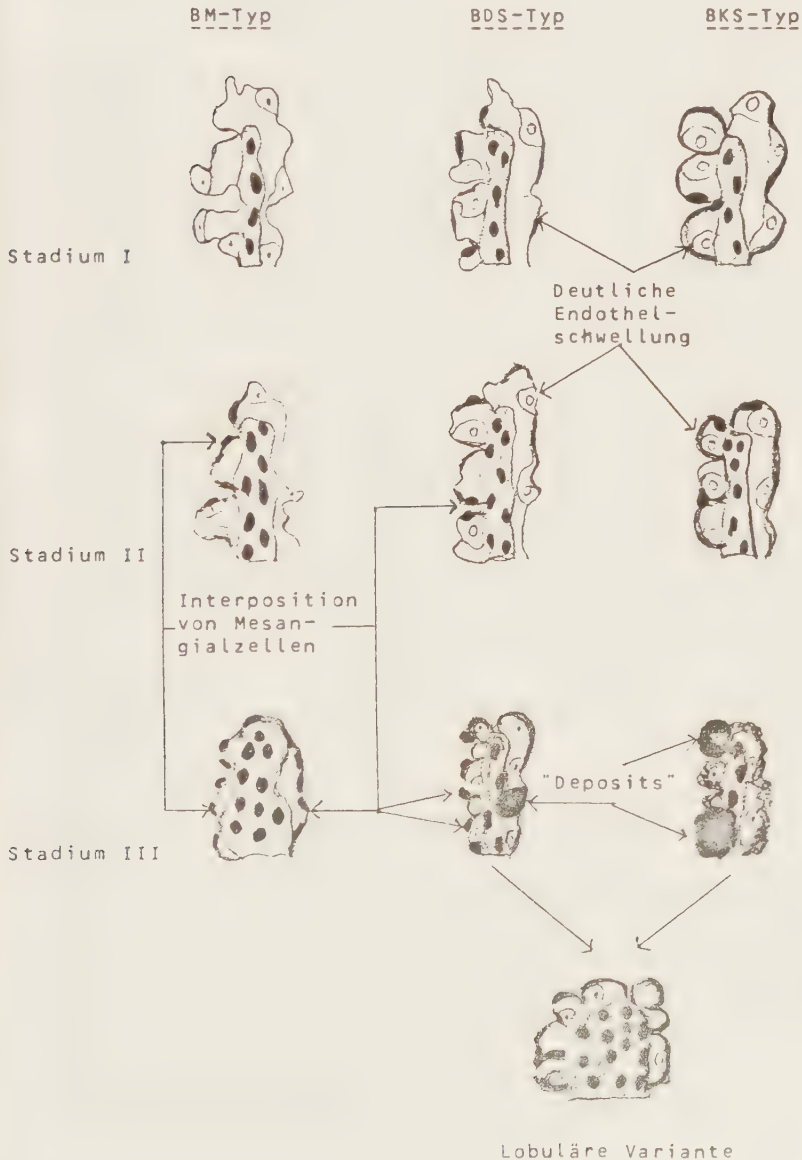
Unter Berücksichtigung der oben zitierten Literaturangaben über die Strukturen der Schlingen-Basalmembranen und deren Darstellbarkeit mit der PAS-Färbung sowie unserer bei mehreren Klassifizierungsversuchen an unserem Material gewonnenen Erfahrungen können wir an autoptischen Nierenschnitten 3 Typen der Basalmembranverbreiterung unterscheiden. Die Differenzierung stützt sich

auf die Struktur und Färbbarkeit der Basalmembranen sowie auf das Verhalten der Kontur und der Lumenweite der Glomerulumschlingen. In den Glomerulum-Skizzen der Abbildung 31 haben wir zu verdeutlichen versucht, daß der mesangiale (-proliferative) GN-Typ

durch die folgenden Merkmale charakterisiert ist: peripetal "zangenförmig" fortschreitende Mesangialisation, die schließlich zu einer Verbreiterung der gesamten Zirkumferenz der Basalmembran führt, welche sich mit der PAS-Färbung nur blaß-rosa anfärbt. Damit ist eine Abnahme der Endothelschwellung und eine fortschreitende Einengung des Schlingenlumens bis zur frühzeitigen Verödung verbunden. Man hat den Eindruck, daß die Schlingen durch eine Vermehrung der Mesangialsubstanz im Segmentgerüst komprimiert werden. Auffällig ist, daß in den Membranen verengter Schlingen deutliche Mesangialzellkerne liegen, welche häufig gestreckt und hyperchromatisch sind. Damit hat man den Eindruck, daß die Mesangialisation der Membranen stärkergradig ausgeprägt ist als bei den Typen der MPGN. Dieser Befund war der Grund, der uns bei der primären Klassifizierung veranlaßte, derartige Fälle zunächst in eine Sammelgruppe der "membranös-mesangialen" GN einzuordnen.

In frühen Stadien dieses von uns sogenannten BM-Typus (Basalmembranverbreiterung durch Mesangialisation) bleibt die Peripherie der befallenen Schlingen instabil: Die Kontur ist wellig, kurzfaltig, z.T. geknickt. In späteren Stadien wird die Kontur mit zunehmender Einengung des Lumens unregelmäßig-kurzfaltig oder verstrichen. Bei Verödung des Lumens ist eine Abgrenzung der Basalmembran gegen die Matrix im Lobulusgerüst nicht mehr möglich. Der MPGN-Typ der Basalmembranen ist grundsätzlich dadurch charakterisiert, daß bereits in Frühstadien in der autoptisch weitgehend ungefärbten Basalmembran der Glomerulumschlingen PAS-rote Streifen oder Flecken auftreten. Bei gutem Erhaltungszustand der Glomerula sind diese Streifen oder Flecken distinkt rot, weitgehend homogen, scharf begrenzt. Sie zeigen etwas glänzende Beschaffenheit. Bei der Fokussierung unter starker Vergrößerung hat man den Eindruck einer Dreischichtigkeit der Basalmembran: auf einen lichtglänzenden homogenen subendothelialen Streifen folgt nach außen zu eine aufgehellte, blaßrosa gefärbte oder weitgehend ungefärbte Lamelle (Lamina densa?) mit unscharfer Begrenzung gegen

Abb. 31: Typen der Glomerulumschlingen - Basalmembranverbreiterung
 BM-Typ = Verbreiterung durch Mesangialisation
 BDS-Typ = " " diskontinuierliche Sklerose
 BKS-Typ = " " kontinuierliche Sklerose



eine äußerst feine rötlich angefärbte äußere Lamelle (Lamina rara externa?). Der "Lichtglanz" des inneren deutlich rot gefärbten Streifens tritt besonders dann hervor, wenn dieser sich in die mittlere Basalmembranschicht projiziert. Mit fortschreitender Autolyse nimmt der Lichtglanz ab (durch Autolyse der Lamina densa?), die deutliche Rotfärbung der inneren Streifen-Lamelle verblaßt und ihre Homogenität schwindet.

Entsprechend der von THOENES (1982) vorgeschlagenen deskriptiven Nomenklatur für Glomerulumveränderungen bezeichnen wir diesen Befund als "Sklerosierungsbezirke" der glomerulären Basalmembranen. Ein Rückschluß auf die Natur der Substanz, welche die Sklerosierung bewirkt (z.B. Mesangialmatrix; Immunkomplexe; Glykoprotein usw.), ist allein auf Grund der PAS-Färbung nicht möglich. Aufgrund der Ausdehnung und Anordnung der Sklerosierungsbezirke lassen sich bei der MFGN zwei Subtypen der Basalmembranstruktur unterscheiden (Abb. 31):

Unter dem BDS-Typ verstehen wir Basalmembranen mit diskontinuierlicher Sklerosierung. Diese Basalmembranen zeigen nur herdförmig kurzstreckige oder fleckförmige unscharfe Sklerosierungsbezirke mit Stabilisierung der Schlingenkontur. Sie bleiben aber auch langstreckig instabil wie normale Basalmembranen, auch beim Fortschreiten des Glomerulumprozesses, so daß eine Differenzierung gegen den BM-Typ bei der mesangial-proliferativen GN schwierig und nur bei genauer Beachtung der z.T. diskreten Sklerosierungsbezirke möglich ist.

In einer vorangehenden Mitteilung (PLIESS und FISCHER 1980) haben wir diese Basalmembran-Veränderungen im Sinne von postmortal bedingten Färbbarkeits-Unterschieden gewertet und diese Fälle irrtümlich dem Typ der mesangialen GN zugeordnet. Bei den nachfolgenden, der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden fünf Klassifizierungsversuchen ergab sich aber zunehmend eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen dem BM-Typ der mesangialen GN und dem BDS-Typ der MFGN, insbesondere dadurch, daß der BDS-Typ auch bei Fällen auftritt, bei denen die Proliferation der Mesangialzellen nur minimal ausgeprägt ist. Bei diesen Fällen fehlt somit das Basis-Charakteristikum der mesangial-proliferativen GN.

Beim BDS-Typ besteht häufig eine deutliche Endothelschwellung, die auch - im Gegensatz zum BM-Typ der mesangialen GN - persistiert,

wenn die Kontraktion der Glomerulumschlingen in Richtung der Lumenverödung eingesetzt hat (Glomerulumstadium III). Man hat den Eindruck, daß das Schlingenlumen im fortgeschrittenen Stadium nur noch durch die geschwollenen Endothelien am Kollaps verhindert wird. Die Interposition von Mesangialzellen ist mäßiggradig ausgeprägt, in den Spätstadien weniger stark als bei dem BM-Typ (Stadium III der mesangialen GN). Ein splitting der Basalmembranen läßt sich, wie bereits mehrfach vermerkt, nur schwer erkennen. Stark verbreiterte Basalmembranen zeigen zwar fleckige oder kurzstreckig-lamelläre Aufhellungsbezirke in der mittleren Schicht. Doch ist häufig nicht zu entscheiden, ob es sich dabei um ein intravital entstandenes splitting oder um postmortale Autolysebezirke der Lamina densa handelt.

Selten finden sich bereits im Glomerulum-Stadium II, häufiger in den Stadien III und IV homogene PAS-rote "deposits" mit starker Verbreiterung einzelner Membranen. Diese Depots umrunden z.T. die eingeeengten Schlingen und konfluieren dann mit gleichartigen homogenen, unscharf begrenzten oder mitunter "vakuolisierten" ausgedehnten Depots im verbreiterten Mesangium.

Als BKS-Typ bezeichnen wir Basalmembranen, bei denen eine langstreckig-kontinuierliche Sklerosierung besteht. Diese kann die gesamte Schlingen-Zirkumferenz betreffen. Dadurch wird die Schlingenkontur weitgehend stabilisiert. Es entsteht eine langwellige oder abgerundete Kontur, ähnlich wie bei der perimembranösen GN. Diese läßt sich aber durch die weitaus geringere PAS-Färbbarkeit abgrenzen.

Mit dem Fortschreiten des Glomerulum-Prozesses kontrahieren sich die Schlingen auf das Glomerulurgerüst. Damit ist häufig eine Zunahme der Homogenität und des "Lichtglanzes" der Basalmembranen verbunden. Auffällig ist, daß die Lumina auch bei Spätstadien mit massiver Verbreiterung offen bleiben und häufig deutliche Endothelschwellung zeigen. Die Interposition von Mesangialzellen ist meist nur geringgradig ausgeprägt. Ein "splitting" der Basalmembranen fehlt bei abgerundeten Schlingen. Langgestreckte eingeeengte Schlingen zeigen häufig eine Ziehharmonika-Kontur der Basalmembranen. Auch beim BKS-Typ treten "deposits" in den Basalmembranen und im Mesangium auf.

Der Typ II der MPGN läßt sich in unserem Material mit der PAS-Färbung nicht klassifizieren. Insbesondere erlaubt eine "licht-

glänzende" Beschaffenheit der Basalmembran-Sklerosierung beim BKS-Typ nicht die Annahme, daß es sich hier um den Typ II der MPGN handelt. Denn die beim BKS-Typ auftretenden PAS-roten "deposits" gehören nicht zum Bilde der intramembranösen GN. Allerdings fällt auf, daß bei zahlreichen Fällen mit dem BKS-Typ gleichzeitig eine PAS-rote Verdickung der Basalmembranen intakter Tubuli und homogene "deposits" in der Innenschicht der Arteriolen vorhanden sind. Osmiophile "deposits" mit gleicher Lokalisation finden sich auch bei der intramembranösen GN (Typ II der MPGN); doch sollen sich diese Ablagerungen PAS-negativ verhalten.

Der Typ III der MPGN läßt sich mit der PAS-Färbung ebenfalls lichtoptisch nicht abgrenzen. Der Typ IV nach BURKHOLDER (1974) ist in unserem Material nicht vorhanden.

Mit Ausnahme der eben genannten beiden MPGN-Typen war es möglich, die 115 Fälle aus unserer Sammelgruppe der "membranös-mesangialen" GN nach den drei skizzierten Basalmembrantypen (Abb.31) aufzuteilen.

Dabei zeigt sich, daß 1 Fall aus der Gruppe 1.3.1. (Stadium III - Tab.6) gegen 1 Fall aus der Gruppe 1.3.2. (Tab. 7) auszutauschen ist. Bei Berücksichtigung der morphologischen und klinischen Parameter des letztgenannten Falles ergibt sich keine wesentliche Änderung für die Gruppe 1.3.1. (Tab.6). Diese Gruppe umfaßt nunmehr 7 strukturell einheitliche Fälle, welche auf Grund des Basalmembran-Typus als isomorphe mesangial-proliferative GN im Stadium III zu klassifizieren ist. Die globale Anordnung der Mesangialzellproliferation entspricht dem sog. Poststreptokokkentypus. Die deutliche Vermehrung der Mesangialmatrix erinnert an den proliferativ-sklerosierenden Subtypus (sog. IgA-Typ). Charakteristisch ist für diese Fälle die auffällige Interposition zahlreicher gestreckter hyperchromatischer Mesangialzellkerne in die Basalmembranen (Abb.13). Da die Schlingenlumina häufig verödet sind, ergibt sich ein Glomerulum-Stadium III. Formalgenetisch könnte es sich um eine global-proliferative mesangiale GN handeln, bei der die Proliferation zugunsten der Matrixvermehrung abgenommen hat. Die auffällige Interposition von Mesangialzellen könnte dafür sprechen, daß primär eine beträchtliche Proliferation auch im Segmentgerüst bestanden hat.

Durch den Fall-Austausch verändert sich das Spektrum der morpho-

10.18.50) und klinischen Fallmaterial in dieser Gruppe (Tab.6) nicht wesentlich.

Nach Abzug der 7 Fälle in der GN-Gruppe 1.3.1. (Stadium III) verbleiben in der systematischen Sammelgruppe der "membranös-mesangialen" GN noch 100 Fälle, welche wir dem Typ I der MPGN zurechnen müssen, unter denen sich möglicherweise aber auch einige, mit unserer Pathetik nicht abgrenzbare Fälle vom MPGN-Typ II befinden. Bezogen auf den Basalmembran-Typ handelt es sich um 51 Fälle mit dem BDS-Typ und um 57 Fälle mit dem BKS-Typ.

Häufigkeit der GN im Sektionsmaterial

Aufgrund der, den basalmembrantyp, berücksichtigenden neuen Klassifizierung ergibt sich, in Abänderung der Angaben auf Seite 25 (Ergebnis-Abchnitt) die in Tabelle 19 aufgeführte relative Häufigkeit der GN-Typen in unserem Sektionsfall-Kollektiv. In der Literatur konnten wir vergleichbare Angaben über Sektionsfälle mit einer GN nicht auffinden. Ältere Arbeiten basieren noch auf heute ungebräuchlichen GN-Einteilungen (MURPHY and SCHULZ 1956, HAMBURGER 1968, ZINGG 1960) oder berücksichtigen nur bestimmte Typen der GN (BALDWIN et al. 1974, BARIETY et al. 1969, BECKER 1968, BEREGI and VARGA 1974, BOHLE et al. 1974, BURKHOLDER et al. 1969, 1970, CAMERON et al. 1973, FORLAND and SPARGO 1969, HABIB et al. 1970, 1971, JENNINGS and EARLE 1961, LEVY et al. 1973, LEWIS et al. 1971, MANDALENAKIS et al. 1971). Insbesondere läßt sich ein Vergleich mit der autoptischen GN-Klassifizierung nach VOLHARD und FAHR (1914) nicht durchführen.

Unter 12.041 Sektionsfällen fanden wir 263 Fälle, welche an den Nierenschnitten einen Verdacht auf das Vorliegen einer GN ergaben. Bei dieser Häufigkeit der GN von 2,2 % ist aber zu berücksichtigen, daß unser Material zahlreiche Fälle aus der 4. Medizinischen Klinik des Klinikums Nürnberg enthält, welche, verbunden mit dem Institut für Nephrologie an der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor beider Institutionen: o.Professor Dr. med. U. GESELER, ein Zentrum der Diagnostik und Therapie der Nierenerkrankungen darstellt. So liegt die GN (-Verdachts-) Häufigkeit in unserem Material bedeutend höher als im Material anderer Autoren (BELL 1950, ZINGG 1960).

Tabelle 19: Relative Häufigkeit der GN-Haupttypen in einem
autoptischen Kollektiv von 162 Fällen

GN-Typen	Fallzahlen			relative Häufigkeit	
	Sub-Typ	Typ	Gruppe	Subtyp	Gruppe Typ
A. Diffuse Glomerulonephritiden			160		98,8 %
1.0 Endokapilläre Glomerulonephritiden			139		85,8 %
1.1. Exsudative (akute) GN		2			1,2 %
1.2. Mesangial-proliferative GN		16			9,9 %
1.2.1.überwiegend proliferativ	3			1,9 %	
1.2.2.proliferativ-sklerosier.	13			8,0 %	
1.3. Membran-proliferative GN (Typ I)		108			66,7 %
Basalmembran-Typ BDS	51			31,5 %	
Basalmembran-Typ BKS	57			35,2 %	
1.4. Peri-(epi-)membranöse GN		13			8,0 %
2.0. Extra-intrakapilläre GN		21			13,0 %
B. Fokal-segmentale GN			2		1,2 %

Unsere Untersuchung zeigt aber, daß nur bei 61,6 % der autoptischen GN-Verdachtsfälle eine routinemäßige GN-Typen-Diagnostik mit der PAS-Färbung unter Berücksichtigung moderner GN-Klassifikationen möglich ist. Die autoptische GN-Klassifikation ist unmöglich bei ("kontrakten") Schrumpfnieren und fortgeschrittenen postmortalen Veränderungen. Diese betreffen insbesondere die Auflösung der für die Typendiagnostik wichtigen Basalmembranstrukturen der Glomerulumschlingen.

Aus Tabelle 19 geht hervor, daß die exsudative (akute) GN nur als extrem seltener Zufallsbefund im Sektionsmaterial auftritt. Dies korrespondiert mit den klinischen Beobachtungen, daß dieser GN-Typ häufig ausheilt oder in andere morphologisch definierte GN-Typen übergeht (BORLE et al. 1969, SEYMOUR et al. 1971, MOREL-MAROCER et al. 1972, HABIB et al. 1971, CHURG et al. 1970, HARDWICKE and LANNIGAN 1968). Auch bioptisch findet sich die exsudative GN sel-

ten (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978, KUSHNER et al. 1961, BORLE et al. 1969).

Ein gleiches Verhalten zeigt die mesangial-proliferative GN, insbesondere der (überwiegend) proliferative (sog. Poststreptokokken-) Typ (BALDWIN et al. 1974, BURKHOLDER and BRADFORD 1969, MICHAEL et al. 1966, LANGE und TRESER 1970). Lediglich das Glomerulum-Stadium III (2 Fälle in unserem Material) kann durch Niereninsuffizienz zum Tode führen. Dazu paßt auch die häufig in der Literatur gerade beim Poststreptokokken-Typ vermerkte Inzidenz nierenbiopsisch nachgewiesener bereits fortgeschrittener Glomerulum-Veränderungen bei verhältnismäßig gering ausgeprägter klinischer Symptomatik (MICHAEL et al. 1966, BALDWIN et al. 1974, KUSHNER et al. 1961, PERLMAN et al. 1965, RISDON et al. 1968, STRUNK et al. 1964).

Dagegen tritt der (axial-) proliferativ-sklerosierende Subtyp; der mesangial-proliferativen GN, entsprechend den biopsischen Befunden (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978, OLSÉN et al. 1980, THOENES und FROHNEBERG 1980, REINER et al. 1969, FISCHBACH 1976) auch im Sektionsmaterial häufiger auf als der (überwiegend) proliferative Typ, spielt aber auch im Glomerulum-Stadium III als Todesursache keine Rolle (Tab.6).

Die peri-(et-) membranöse GN wird autopsisch überwiegend als Zufallsbefund beobachtet. Nur bei 3 von 13 eigenen Fällen stand die Todesursache im Zusammenhang mit der GN.

Dagegen erfolgte bei der extra-intrakapillären GN das Ableben in 76,2 % der 21 Fälle durch ein Nierenversagen.

Die fokal-segmentale GN ist im Sektionsmaterial extrem selten. Die Ursachen hierfür wurden oben diskutiert (S. 106/107).

1.3. Membrano-proliferative GN

Dieser GN-Typ ist für die autopsische GN-Diagnostik von wesentlicher Bedeutung und bedarf einer ergänzenden Besprechung. Er stellt die Mehrzahl der Fälle (66,7 %), bereitet beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten und nimmt in mehrfacher Hinsicht eine Sonderstellung ein. Auf die Besonderheit iso- und anisomorpher Verlaufsformen wurde oben bereits eingegangen. Auffälligerweise fanden wir nur bei diesem GN-Typ Rezidivfälle, insgesamt bei 18 (= 26,5 %) der 68 Fälle mit isomorpher Verlaufsform.

Tabelle 20: Lichtoptische Sub-Klassifikation von 108 autoptischen
Fällen mit membrano-proliferativer GN
 (R = Rezidivfälle; L = Lobuläre Variante)

GN-Subtypen	Anzahl der Fälle in den Stadien				Gesamt- zahl
	I	II	III	IV	
<u>1.3. Membranoproliferative GN - isomorphe Verlaufsformen</u>					68
1.3.1. <u>global</u> /prolifer.-skler./BDS	8	23(8R;1L)	1	-	32
/BKS	3	5(3R)	-	-	8
1.3.2. <u>global</u> /sklerosierend /BDS	3	4	1(L)	-	8
/BKS	-	4(4R)	1	-	5
1.3.3. <u>axial</u> /prolifer.-skler./BDS	-	2(1L)	1(L)	-	3
/BKS	-	7(3R;1L)	-	-	7
1.3.4. <u>axial</u> /sklerosierend /BDS	-	-	-	-	-
/BKS	-	5	-	-	5
<u>1.3. Membranoproliferative GN - anisomorphe Verlaufsformen</u>					40
1.3.5. <u>global</u> /prolifer.-skler./BDS	-	-	5(1L)	-	5
/BKS	-	-	1	-	1
1.3.6. <u>global</u> /sklerosierend /BDS	-	-	-	-	-
/BKS	-	-	8	-	8
1.3.7. <u>axial</u> /prolifer.-skler./BDS	-	-	2(2L)	-	2
/BKS	-	-	1(6L)	4(2L)	19
1.3.8. <u>axial</u> /sklerosierend /BDS	-	-	-	1	1
/BKS	-	-	-	4	4

Die histologische Sub-Klassifikation in Tabelle 20 erlaubt einige Feststellungen:

- a) Der BDS-Typ der Basalmembranen findet sich überwiegend in Kombination mit einer proliferativen Komponente des Mesangialgerüsts (42 von 51 Fällen mit dem BDS-Typ), insbesondere bei globaler Verteilung der Mesangialzell-Proliferation (37 von 51 Fällen). Bei 77 Fällen mit einer proliferativen Komponente des Mesangiums überwiegt der BDS-Typ mit 42 Fällen gegenüber dem BKS-Typ mit 35 Fällen. Diese Relation ist auch deutlich, wenn man nur die 50 proliferativen Fälle mit isomorpher Verlaufsform berücksichtigt: Von diesen sind 35 Fälle mit dem BDS-Typ kombiniert.
 - b) Der BKS-Typ zeigt keine eindeutige Beziehung zum Überwiegen einer proliferativen oder sklerosierenden Komponente im Mesangium. Es findet sich aber eine auffällige Korrelation zur axialen Betonung der Mesangiumveränderungen: Von 41 iso- und anisomorphen Fällen zeigen 35 Fälle den BKS-Typ. Bei den anisomorphen Fällen überwiegt der BKS-Typ mit 9 von 14 Fällen auch bei globaler Verteilung der mesangialen Proliferation oder Sklerose.
 - c) Bei den anisomorphen Verlaufsformen findet sich stark überwiegend der BKS-Typ (bei 32 von 40 Fällen).
 - d) Fälle mit axialer Sklerose sind fast ausschließlich mit dem BKS-Typ kombiniert (bei 9 von 10 Fällen). Dies gilt auch für anisomorphe Verlaufsformen mit globaler Sklerose.
 - e) Die lobuläre Variante der MPGN fanden wir bei 16 Fällen. Sie ist an keinen bestimmten Subtypus gebunden, findet sich aber am häufigsten (10 von 21 Fällen) bei anisomorphem Verlauf des axial betonten proliferativ-sklerosierenden Subtypus (1.3.7.). Bei 2 von diesen 10 Fällen besteht ein Diabetes mellitus, desgleichen bei 3 Fällen des analogen isomorphen Subtypus (1.3.3.). Dieser fehlt bei weiteren 2 isomorphen Fällen mit globaler Betonung (1.3.1. und 1.3.2.). Grundsätzlich konnten wir die lobuläre Variante bei axial-sklerosierenden Subtypen nicht beobachten. Auch eine Korrelation zum Basalmembran-Typ ist nicht feststellbar.
- Als lobuläre Variante haben wir nur die Fälle abgegrenzt, bei denen eine scheibenförmige rundliche oder ovale deutliche Verbreiterung des Lobulus-Mesangiums erkennbar war. Diese Bezeichnung sollte von der sog. "Lobulierung" des Glomerulums unterschieden werden, welche nach BURKHOLDER (1974) gemeinsames Strukturmerkmal aller Typen der MPGN darstellt. Lobulierung bedeutet nur, daß die

Lappchenstruktur des Glomerulums deutlich hervortritt. Diesen Befund konnten wir bei allen unseren 94 Fällen mit MPGN in den Stadien II-IV beobachten, während im Stadium I (14 Fälle) eine Lobulierung fehlt.

Aus unseren Beobachtungen bei 108 Fällen der MPGN (wahrscheinlich ausschließlich vom Typ I) können einige Schlußfolgerungen zum formalen Ablauf dieses GN-Typs gezogen werden:

1) Die Mesangium-Struktur wechselt beträchtlich. Das Überwiegen einer proliferativen oder sklerosierenden Umbauform kann nicht allein, wie ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) betonen, im Sinne eines stadienhaften Ablaufs gewertet werden. Unsere Untersuchungen zeigen, daß bereits bei den Glomerulum-Stadien II zwischen einem (primär) proliferativ-sklerosierenden und einem (primär) sklerosierenden Subtypus unterschieden werden kann. Diese Differenzierung ist auch bei anisomorphen Verlaufsformen möglich.

2) Auch die Basalmembranen zeigen wechselnde Struktur. Es lassen sich zwei Typen (BDS und BKS) nach der Art und Ausdehnung der Verbreiterung in Verbindung mit der Schlingenkontur unterscheiden.

3) Der Umbau des Mesangiums und der Basalmembranen erfolgt unabhängig. Doch bestehen die folgenden Vorzugs-Korrelationen:

BDS-Typ - global proliferativ-sklerosierender Subtypus;

BKS-Typ - axiale Subtypen (insbesondere sklerosierend)

4) Die lobuläre Variante entsteht durch überwiegende Proliferation und/oder Sklerosierung des Lobulus-Mesangiums. Dabei kann eine Akzentuierung der Sklerosierung durch einen Diabetes mellitus bedingt sein.

5) Nur bei der MPGN (Typ I) bestehen Rezidive und anisomorphe Verlaufsformen. Die letztgenannten finden sich bei 37 % der 108 Fälle mit MPGN und bedingen in 85 % eine chronische Niereninsuffizienz (isomorphe Fälle: 28 %). Bei 55,0 % erfolgt der Tod an den Auswirkungen der GN (isomorphe Fälle: 10,3 %, d.h. 7 von 108 Fällen!).

6) Bei den anisomorphen Verlaufsformen überwiegt der BKS-Typ (80 %) Obwohl bei diesem Basalmembrantyp die Lumina der Glomerulumschlingen im Stadium III zwar eingeengt, aber nicht verödet sind, reicht die Glomerulum-Durchblutung offenbar nicht aus, um die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz zu verhindern. Möglicherweise spielen dabei auch die lange persistierende Endothelschwellung sowie eine Beeinträchtigung der Filtration durch die diffuse Verbrei-

terung der Basalmembran beim BDS-Typ eine wesentliche Rolle.

— — — — —

Abschließend können wir feststellen, daß die autoptische GN-Diagnostik schwierig ist, insbesondere bei den Frühstadien. Unsere eigenen Erfahrungen sprechen dafür, daß geringgradige Glomerulumveränderungen oft übersehen oder als "postmortal" gewertet werden. Grundsätzlich sollten bei jedem Sektionsfall beide Nieren histologisch mit PAS-Färbung untersucht werden. Bereits mit dieser einfachen Routinefärbung gelingt es, auch Frühstadien einer GN zu erkennen und den Haupt-Typen der Glomerulonephritiden zuzuordnen. Bei genauer Beachtung der Strukturen der Basalmembranen ergibt sich auch bei den Stadien II und III die Differentialdiagnose zwischen der mesangial-proliferativen und der membrano-proliferativen GN (MPGN). Eine Subklassifizierung der MPGN in die Typen I-III ist aber mit der PAS-Färbung allein nicht möglich. Hier müssen weitere Versuche mit Spezialfärbungen zeigen, ob diese Differentialdiagnostik auch autoptisch noch möglich ist.

Grundsätzlich ist aber nach unseren Erfahrungen die absolute Skepsis der bioptisch orientierten GN-Diagnostiker gegenüber einer autoptischen GN-Diagnostik und -Klassifizierung nicht berechtigt! Die von uns durchgeführte Stadieneinteilung aller GN-Typen sowie die Subtypisierung der MPGN erbrachten keine eindeutigen Korrelationen zu den morphologischen (Nierengewicht; Herzgewicht) oder den klinischen Parametern (Hypertonie; Anämie; Ödeme; Initialsymptome; Proteinurie; Mikrohämaturie; granulierte Zylinder im Harnsediment), so daß aus der Glomerulumstruktur kein Rückschluß auf eine bestimmte klinische Symptomatik möglich ist. Die Glomerulumstruktur steht auch in keiner konstanten Relation zur Ausbildung und Dauer einer chronischen Niereninsuffizienz und zur Todesursache. Offenbar spielen für die letztgenannten Korrelationen im Einzelfall Einflüsse eine Rolle, welche bei der Darstellung der Glomerulumstrukturen mit der PAS-Färbung nicht erfaßt werden (z.B. die Feinstruktur der Glomerulum-Membranen und des Mesangiums; die Art, Verteilung und Menge von Immunkomplex- und andersartigen Ablagerungen; die Stoffwechselaktivität der Mesangialzellen, der

Endothelien und Podozyten; die Durchblutungsgröße der Glomerula) oder außerhalb der Glomerulumstrukturen liegen (z.B. Lumenweite des Nierenarteriensystems; Blutdruck; hormonale Einflüsse). Die Beobachtung von 2 Todesfällen an Urämie im Stadium I der MPGN mit weit offenen Glomerulumschlingen (ohne Schock) einerseits und andererseits von anisomorphen MPGN-Fällen im fortgeschrittenen Verlaufsstadium III ohne Niereninsuffizienz beweist, daß die Anzahl und Weite offener Glomerulumschlingen allein nicht über die Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz entscheidet. Die Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz steht in keiner offensichtlichen Beziehung zur Quantität funktionierender Glomerulumstrukturen. Es handelt sich um ein vielschichtig-qualitatives Problem, wie dies bei der akuten Niereninsuffizienz bekannt und bisher noch nicht gelöst ist (ZOLLINGER und MIHATSCH 1978, HAMBURGER et al. 1968, HEPTINSTALL 1966, UNANUE and DIXON 1967).

Zusammenfassung

1. Einleitung:

Es existieren zahlreiche Einteilungen der Glomerulonephritiden (GN) nach unterschiedlichen Kriterien. In Anlehnung an die morphologisch orientierte GN-Einteilung nach THOENES aufgrund von biop-tischen Untersuchungen wird untersucht, ob auch eine autoptische GN-Differentialdiagnostik möglich ist, was von den biop-tisch orientierten GN-Diagnostikern bezweifelt wird.

2. Aus 12.041 Sektionen der Jahrgänge 1968 - 1981 des Pathologischen Instituts der Stadt Nürnberg wurden 263 Fälle ausgewählt, bei denen die histologische Untersuchung der Nieren einen GN-Verdacht ergab. Davon mußten 101 Fälle aus histologisch-technischen Gründen oder wegen fortgeschrittener Schrumpfnieren oder postmortalen Veränderungen ausgeschieden werden.

2. Material und Methodik:

Bei 162 GN-Fällen wurden die Nierenschnitte unter Berücksichtigung vor. zahlreichen histologischen Kriterien mit der PAS-Färbung nach-untersucht, in fünfmal durchgeführten Klassifizierungsversuchen den Haupttypen der GN zugeordnet, in Glomerulum- bzw. Verlaufs-Stadien unterteilt und z.T. zu morphologisch differenten Subtypen zusammengefaßt.

Jedem Fall wurden, soweit Unterlagen zur Verfügung standen, das Nieren- und Herzgewicht sowie die folgenden klinischen Parameter zugeordnet: Initialsymptome; Hypertonie; Anämie; Ödeme; Niereninsuffizienz; Kreatininwerte; Elektrolytstörungen; Proteinurie; Mikrohämaturie; granulierte Zylinder im Harnsediment; Verlaufsdauer; Dialyse; zytostatische Therapie.

Unter Berücksichtigung der Sektionsbefunde und der klinischen Angaben wurde die wesentliche Todesursache bestimmt.

3. Ergebnisse:

Die Klassifizierung der GN-Typen erfolgte zunächst nur unter wesentlicher Berücksichtigung der Mesangiumstrukturen. Dabei ließen sich bereits einige Haupttypen der GN eindeutig abgrenzen. Schwierigkeiten ergaben sich aber bei der Abgrenzung der Spätstadien der mesangial-proliferativen GN von der membrano-proliferativen GN. Dies führte zunächst zur Aufstellung einer Sammelgruppe mit der

Arbeitsbezeichnung "membranös-mesangiale" GN.

In einem weiteren Versuch wurden drei Typen der Basalmembranstrukturen differenziert. Bei deren Berücksichtigung ergab sich eine Aufteilungsmöglichkeit der Sammelgruppe, in der 108 Fälle dem Typ I der membrano-proliferativen GN zugeordnet werden konnten. Der mesangial-proliferativen GN waren 16 Fälle, der peri- (epi-) membranösen GN 13 Fälle, der (akuten) exsudativen GN 2 Fälle zuzurechnen. Diese sog. endokapillaren GN-Typen umfassen 139 Fälle. Hinzu kommen 21 Fälle mit extra-intrakapillärer GN und 2 Fälle mit fokal-segmentaler GN.

Die Zuordnung der weiteren morphologischen sowie der klinischen Parameter zu den morphologisch definierten GN-Typen und -Subtypen ergab in den Glomerulum-Stadien I und II keine engeren Korrelationen im Sinne von morphologisch-klinischen GN-Entitäten. Im Glomerulum-Stadium III und IV waren die Korrelationen enger, aber keineswegs konstant und insbesondere nicht spezifisch im Sinne von GN-Entitäten.

4. Diskussion:

Die Schwierigkeiten bei einer autoptischen GN-Differentialdiagnostik mit der PAS-Färbung werden besprochen. Zu den mit relativer Sicherheit abgrenzbaren GN-Typen gehören die (akute) exsudative, die mesangial-proliferative, die peri- (epi-) membranöse, die extra-intrakapilläre und die fokal-segmentale GN. Die morphologisch-klinischen Parameter dieser insgesamt 54 Fälle werden unter Berücksichtigung der bioptisch-diagnostischen und der klinischen Literatur besprochen. Besondere Schwierigkeiten bereitet die membrano-proliferative GN aufgrund der sehr unterschiedlichen Mesangium- und Basalmembranstrukturen, die sich in ebenfalls unterschiedlicher Weise kombinieren. Es lassen sich einige Vorzugs-Kombinationen herausarbeiten, welche aber mit den klinischen Parametern keine konstanten Korrelationen ergeben. Eine wesentliche Schwierigkeit besteht darin, daß allein mit der PAS-Färbung die bioptisch unterschiedenen Typen I bis III der membrano-proliferativen GN nicht mit Sicherheit zu differenzieren sind. Lediglich bei unseren Fällen mit "deposits" in den Basalmembranen und im Mesangium handelt es sich mit Wahrscheinlichkeit um den Typ I. Es wird darauf aufmerksam gemacht, daß in unserem Material bei der membrano-proliferativen GN in 37 % anisomorphe Verlaufsformen auf-

treten. Bei allen anderen endokapillären GN-Typen befinden sich alle Glomerula im gleichen morphologischen Stadium (isomorpher Verlauf). Bei der extra-intrakapillären GN gehören unterschiedliche morphologische Strukturen sowohl der intra- wie auch der extrakapillären Komponente weitgehend essentiell zur Charakteristik des histologischen Bildes.

Nur bei isomorphen Verlaufsfällen der membrano-proliferativen GN fanden sich auch Rezidive (26,5 %).

Die Besonderheiten der membrano-proliferativen GN werden auch unter formalgenetischen Gesichtspunkten besprochen.

Unsere Ergebnisse sprechen insgesamt dafür, daß bei der Korrelation zwischen den Glomerulumstruktur-Veränderungen und den klinischen Parametern sowie insbesondere zur chronischen Niereninsuffizienz auch lichtoptisch nicht erfaßbare intra- und extrarenale Faktoren eine wesentliche Rolle spielen.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß insbesondere Frühstadien der membrano-proliferativen GN im Sektionsmaterial relativ häufig auftreten, ohne daß eine entsprechende klinische Symptomatik erfaßbar war bzw. nicht zur klinischen Diagnose einer GN führte. Bei 59 Fällen (36,4 %) unserer 162 Fälle wurde die Nierenerkrankung klinisch nicht erkannt. Bei den 103 Fällen (100 %) mit einem klinisch festgestellten Nierenleiden wurde nur in 53,4 % eine GN, in 17,5 % eine chronische "Pyelonephritis" diagnostiziert. Bei den restlichen 29,1 % wurde auf eine Klassifizierung des erkannten Nierenleidens verzichtet.

Da die Glomerulumveränderungen mit der PAS-Färbung allein z. T. nur diskret dargestellt werden, besteht die Möglichkeit, daß bei der autoptischen Nierendiagnostik GN-Befunde übersehen werden. Außerdem bleibt abzuwarten, ob die Anwendung weiterer histologischer Spezialfärbungen eine Verbesserung der autoptischen Differentialdiagnostik der GN-Typen ermöglicht.

Literatur

- ABRGO, A., A.V. MOORTHY:
Type 3 membranoproliferative glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations and long-term follow-up in nine patients.
Arch. Pathol. Lab. Med. 106 (1982) 413-417.
- ADAMSON, J.W., J. ESCHBACH, C.A. FINCH:
The kidney and erythropoiesis.
Amer. J. Med. 44 (1968) 725-744.
- ALEXANDER, E.A.:
Recurrent hemorrhagic nephritis with exacerbation related to influenza A.
Ann. Int. Med. 62 (1965) 1022-1025.
- ALLEN, A.C.:
The clinicopathologic meaning of the nephrotic syndrome.
Amer. J. Med. 18 (1955) 277-314.
- ALLEN, A.C.:
The Kidney.
Grune & Stratton: New York 1962.
- ALPER, C.A., A.S. LEVIN, F.S. ROSEN:
Beta-1C-globulin: metabolism in glomerulonephritis.
Science 153 (1966) 180-182.
- ANDERS, D., B. AGRICOLA, M. SIPPEL:
Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 376 (1977) 1-19.
- ANDRES, G.A., C. MORGAN, K.C. HSU, R.A. RIFKIND, B.C. SEEGAL:
Electron microscopic studies of experimental nephritis with ferritin-conjugated antibody.
J. exp. Med. 115 (1962) 929-936.
- ANDRES, G.A., B.C. SEEGAL, K.C. HSU, M.S. ROTHENBERG, M.L. CHAPEAU:
Electron microscopic studies of experimental nephritis with ferritin-conjugated antibody.
J. exp. Med. 127 (1965) 651-704.
- ANDRES, G.A., L. ACCINNI, K.C. HSU, J.B. ZABRISKIE, B.C. SEEGAL:
Electron microscopic studies of human glomerulonephritis with ferritin-conjugated antibody.
J. exp. Med. 123 (1966) 399-412.
- ANTOINE, B., C. FAYE:
The clinical course associated with dense deposits in the kidney basement membranes.
Kidney Int. 1 (1972) 420-427.
- ARAKAWA, M., P. KIMMELSTIEL:
Circumferential mesangial interposition.
Lab. Invest. 21 (1969) 276-284.
- ARAKAWA, M., J. TOKUNAGA:
Further scanning electron microscope studies of the human glomerulus.
Lab. Invest. 31 (1974) 436-440.
- ARNEIL, G.C., C.H. LUN, A.M. McDONALD, M. McDONALD:
Recurrent hematuria in children.
Brit. Med. J. 2 (1969) 233-235.

- ASAMER, H., P. DITTRICH, B. LEDERER:
Die Bedeutung immunhistologischer Befunde für die nephrologische Diagnostik.
Klin. Wschr. 47 (1969) 759-771.
- AYOUB, E.M., R.L. VERNIER:
Benign recurrent hematuria.
Amer. J. Dis. Child. 109 (1965) 217-223.
- BACANI, R.A., F. VELASQUEZ, A. KANTER, C.L. PIRANI, V.E. POLLAK:
Rapidly progressive (nonstreptococcal) glomerulonephritis.
Ann. Int. Med. 69 (1968) 463-485.
- BAILEY, R.R., M. EL-MAGHRABY, J.C. BALFOUR, T.R. MITCHELL:
Chronic glomerular nephritis in a man with an IgM cold auto-antibody of anti-I specificity and a cold lymphocytotoxic antibody.
J. Clin. Path. 20 (1972) 247-251.
- BALDWIN, D.S., M.C. GLUCK, R.G. SCHACHT, G. GALLO:
The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis.
Ann. Int. Med. 80 (1974) 342-358.
- BARCELO, R., V.E. POLLAK:
A preliminary immunologic study of urinary proteins: The questionable value of protein clearance in kidney disease.
Can. Med. Ass. J. 94 (1966) 269-275.
- BARI, W.A., J.J. TAYLOR, F.G.Jr. GERMUTH:
The pathogenesis of focal immune complex glomerulonephritis.
Fed. Proc. 29 (1970) 288.
- BARIETY, J., P. SAMARCO, G. LAGRUE, D. FRITEL, P. MILLIEZ:
Evolution ultrastructurale favorable de deux cas de glomérulopathies primitives à dépôts extramembraneux diffus.
Presse Med. 76 (1968) 2179-2182.
- BARIETY, J., Ph. DRUET, P. SAMARCO, G. LAGRUE:
Histogenèse des glomérulopathies "extramembraneuses".
J. Urol. Neph. 75 (1969) 627-636.
- BARIETY, J., Ph. DRUET, F. LALIBERTE, C. SAPIN:
Glomerulonephritis with gamma- and beta-1C-globulin deposits induced in rats by mercuric chloride.
Amer. J. Path. 65 (1971) 293-302.
- BARRATT, M.:
Cytotoxic agents in childhood glomerulonephritis.
Arch. Dis. Child. 47 (1972) 159-162.
- BATES, R.C., R.B. JENNINGS, D.P. EARLE:
Acute nephritis unrelated to group A hemolytic streptococcus infection: report of ten cases.
Amer. J. Med. 23 (1957) 510-528.
- BATTIFORA, M.A., A.S. MARKOWITZ:
Nephrotoxic nephritis in monkeys. Sequential light, immunofluorescence, and electron microscopic studies.
Amer. J. Path. 55 (1969) 267-275.
- BECKER, C.G., G.E. MURPHY:
The experimental induction of glomerulonephritis like that in man by infection with group A streptococci.
J. Exp. Med. 127 (1968) 1-24.

- BECKER, E.L.:
The nephrotic syndrome in adults with glomerulonephritis.
In: Structural Basis of Renal Disease.
Harper and Row: New York - London 1968.
- BECKER, E.L.:
Proteinuria in renal disease.
Bull. NY Acad. Med. 46 (1970) 830-837.
- BELL, E.T.:
Renal Diseases.
Lea & Febiger: Philadelphia 1946, 1950
- BENACERRAF, B., R.T. McCLUSKEY, D. PATRAS:
Localization of colloidal substances in vascular endothelium.
A mechanism of tissue damage. I. Factors causing the pathologic deposition of colloidal carbon.
Amer. J. Path. 35 (1959) 75-83.
- BENCOSME, S.A., P.A. MORRIN:
Ultrastructural pathology of the glomerulus.
In: Ultrastructure of the Kidney.
Ed.: Dalton, A.J., F. Haguenau.
Academic Press: New York 1967
- BENDIXEN, G.:
Organ-specific inhibition of the in vitro migration of leukocytes in human glomerulonephritis.
Acta Med. Scand. 184 (1968) 99-103.
- BEREGI, E., I. VARGA:
Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material.
Clin. Nephrol. 2 (1974) 215-221.
- BERG, K.J., S. RITLAND:
The long-term prognosis of acute glomerulonephritis. A follow-up study.
Acta Med. Scand. 181 (1967) 13-19.
- BERGER, J., P. GALLE:
Depôts denses au sein des basales du rein.
Presse Med. 71 (1963) 2351-2354.
- BERGER, J., H. DE MONTERA, N. HINGLAIS:
Classification des glomérulo-néphrites en pratique biopsique.
Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol. 2 (1967) 198-211.
- BERGER, J., N. HINGLAIS:
Les dépôts intercapillaires d'IgA - IgG.
J. Urol. Nephrol. 74 (1968) 694-695.
- BERGER, J.:
IgA glomerular deposits in renal disease.
Transplant. Proc. 1 (1969) 939-944.
- BERGER, J., H. YANEVA, N. HINGLAIS:
Les glomérulonéphrites focales.
In: Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker
Ed. Med. Flammarion: Paris 1969.
- BERGQUIST, N.R., A. BERGSTRAND, J. WASSERMAN:
A standardized immunohistological study of kidney biopsies.
Ann. NY Acad. Sci. 177 (1971) 234-240.

- BIELSCHOWSKY, M., E.F. D'ATH:
The kidneys of NZB/BI, NZO/BI, NZC/BI and NZY/BI mice.
J. Path. 103 (1971) 97-105.
- BLAINEY, J.D., D.B. BREWER, J. HARDWICKE, J.F. SOOTHILL:
The nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analyses related to the response to steroid therapy.
Quart. J. Med. 29 (1960) 235-256.
- BLAINEY, J.D., J. HARDWICKE, R. LANNIGAN:
Focal glomerulonephritis.
In: Structural Basis of Renal Disease. Ed.: Becker, E.D.
Harper and Row: New York - London 1968.
- BLÄKER, F., H.H. HELLWEGE, E. HENNINGSSEN, J. MAINTZ:
Immunologische Aspekte glomerulärer Nierenerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung immunhistologischer Befunde.
Urologe A 11 (1972) 1-7.
- BOCK, H.E., G.W. LÖHR, H.D. WALLER:
Beitrag zur Pathogenese renaler Anämien.
Schweiz. Med. Wschr. 92 (1962) 1213-1225.
- BOCK, H.E., H.D. WALLER, W. KAUFMANN, G.W. LÖHR:
Experimenteller Beitrag über die Entstehung renaler Anämien.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 211 (1965) 73-87.
- BODIAN, M., G.A. BLACK, N. KOBAYASHI:
Recurrent hematuria in childhood.
Quart. J. Med. 34 (1965) 359-382.
- BOHLE, A., H. SITTE:
Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Struktur des Glomerulus unter Berücksichtigung pathologischer Veränderungen.
In: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen. Internat. Nierensymposium. Herausg.: Wollheim, E.
Thieme-Verlag: Stuttgart 1960.
- BOHLE, A., R. KLUTHE, H. SARRE, H. WEHNER:
Beitrag der Nierenbiopsie zum nephrotischen Syndrom.
Dtsch. Med. Wschr. 34 (1969) 1673-1676.
- BOHLE, A., E. BUCHBORN, H.H. EDEL, E. RENNER, H. WEHNER:
Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden.
Klin. Wschr. 47 (1969) 733-742.
- BOHLE, A., H.V. GÄRTNER, H. FISCHBACH, K.D. BOCK, H.H. EDEL, U. FROTSCHER, R. KLUTHE, W. MÖNNINGHOFF, F. SCHELER:
The morphological and clinical features of membranoproliferative glomerulonephritis in adults.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 363 (1974) 213-224.
- BOHLE, A., H. FISCHBACH, H. WEHNER, U. WOERZ, H.H. EDEL, R. KLUTHE, F. SCHELER:
Minimal change lesion with nephrotic syndrome and focal glomerular sclerosis (variations of minimal proliferative intercapillary glomerulonephritis with the nephrotic syndrome).
Clin. Nephrol. 2 (1974) 52-58.
- BOHLE, A., H. FISCHBACH:
Klassifikation und Prognose der Glomerulonephritis.
In: 6. Freiburger Tagung über Nephrologie.
Herausg.: Kluthe, R., D. Oechslen.
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1974

- BOHLE, A.:
Pathologische Anatomie der Glomerulonephritiden.
In: Nierenkrankheiten.
Herausg.: Sarre, H.
Thieme Verlag: Stuttgart - New York 1976.
- BOSS, J.M., E. SILBER, D. NELKEN:
Chronic glomerulonephritis in rats immunized with species
homologous placental antigens.
Path. Eur. 3 (1968) 602-615.
- BRUN, O., H. GORNSEN, T. HILDEN, P. IVERSEN, F. RAASCHOU:
Kidney biopsy in acute glomerulonephritis.
Acta Med. Scand. 160 (1958) 155-163.
- BUCHORN, E., E. RENNER, J. EIGLER, H. EDEL:
Klinische Wertigkeit der Nierenbiopsie bei Glomerulonephritis.
In: VI. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie.
Herausg.: Watschinger, B.
Verlag der Wiener Med. Akademie: Wien 1969.
- BUCHORN, E.:
Nephrologische Probleme der Glomerulonephritis.
Münch. Med. Wschr. 114 (1972) 629-634.
- BUSS, H.J.:
Morphologische Differentialdiagnose glomerulärer Narben in
Schrumpfnieren.
Schweiz. Med. Wschr. 100 (1970) 1352-1359.
- BURCH, G.E., S.C. SUN:
Viral nephritis.
Amer. Heart J. 75 (1968) 1-5.
- BURKHOLDER, P.M.:
Immunology and immunohistopathology of renal diseases.
In: Structural Basis of Renal Disease. Ed.: Becker, E.D.
Harper and Row: New York - London 1968.
- BURKHOLDER, P.M., W.D. BRADFORD:
Proliferative glomerulonephritis in children. A correlation
of varied clinical and pathologic patterns utilizing light,
immunofluorescence, and electron microscopy.
Amer. J. Path. 56 (1969) 423-467.
- BURKHOLDER, P.M., A. MARCHAND, R.P. KRUEGER:
Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. Corre-
lative light, immunofluorescence, and electron microscopic
study.
Lab. Invest. 23 (1970) 459-479.
- BURKHOLDER, P.M.:
Atlas of human glomerular pathology.
Harper and Row: Hagerstown (Maryland) - New York - Evanston -
San Francisco - London 1974
- BÜCKLE, P.A., D. WALB, G. AMANN, H.E. FRANZ, K. FEDERLIN:
Beitrag zur immunhistologischen und histologischen Auswertung
von Nierenbiopsien.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 1125-1129.
- CALLEN, J.R., L.R. LIMARZI:
Blood and bone marrow studies in renal disease.
Amer. J. Clin. Path. 20 (1950) 3-27.
- CAMERON, J.S., E.F. GLASGOW, C.S. OGG, R.H.R. WHITE:
Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypo-
phosphataemia.
Brit. Med. J. 4 (1970) 7-14.

CAMERON, J.S.:

Bright's disease today: the pathogenesis and treatment of glomerulonephritis.

Brit. Med. J. 4 (1972) 87-90, 160-163, 217-220.

CAMERON, J.S., C.S. OGG, R.H.R. WHITE, E.F. GLASGOW:

The clinical features and prognosis of patients with normo-complementic mesangiocapillary glomerulonephritis.

Clin. Nephrol. 1 (1973) 8-13.

CARPENTER, D.F., A.D. STEINBERG, P.H. SCHUR, N. TALAL:

The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice.

II. Acceleration of glomerulonephritis by polyinosic-polycytidylic acid.

Lab. Invest. 23 (1970) 628-634.

CHAN, W.C., Y.C. TSAO:

Diffuse membranous glomerulonephritis in children.

J. Clin. Path. 19 (1966) 464-469.

CHAPTAL, J., R. JEAN, R. HABIB, H. BONNET, A. PAGES, R. DUMAS:

Glomerulo-néphrites post-infectieuses de l'enfant. Confrontations anatomo-cliniques au cours de l'évolution (41 observations).

Arch. Franc. Péd. 24 (1967) 907-933.

CHASE, W.H.:

The pathogenesis of glomerulonephritis: review of three types of experimental nephritis.

Can. Med. Ass. J. 97 (1967) 852-855.

CHURG, J., E. GRISHMAN:

Subacute glomerulonephritis.

Amer. J. Path. 35 (1959) 25-45.

CHURG, J., E. GRISHMAN, M.H. GOLDSTEIN, S.L. YUNIS, J.G. PORUSH:

Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and classification based on renal biopsies.

New Engl. J. Med. 272 (1965) 165-174.

CHURG, J.:

Pathology of glomerulonephritis.

Bull. NY Acad. Med. 46 (1970) 761-768.

CHURG, J., R. HABIB, R.H. WHITE:

Pathology of the nephrotic syndrome in children.

Lancet 1 (1970) 1299-1302.

CHURG, J., E. GRISHMAN:

Electron microscopy of glomerulonephritis.

In: Current Topics in Pathology 61: Glomerulonephritis.

Edit.: Grundmann, E., W.H. Kirsten

Springer-Verlag: Berlin - Heidelberg - New York 1976.

CLARKSON, A.R., M.K. MacDONALD, J.J.B. PETRIE, J.D. CASH, J.S.

ROBSON:

Serum and urinary fibrin/fibrinogen degradation products in glomerulonephritis.

Brit. Med. J. 3 (1971) 447-451.

COCHRANE, C.G., E.R. UNANUE, F.J. DIXON:

A role of polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotoxic nephritis.

J. Exp. Med. 122 (1965) 99-116.

- COCHRANE, C.G.:
The role of immune complexes and complement in tissue injury.
J. Allergy 42 (1968) 113-129.
- COCHRANE, C.G.:
Mediation of immunologic glomerular injury.
Transplant. Proc. 1 (1969) 949-958.
- COCHRANE, C.G.:
Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues.
J. Exp. Med. 134 Suppl (1971) 75s-89s.
- COHEN, B.D., I.M. STEIN, J.E. BONAS:
Guanidinosuccinic aciduria in uremia.
Amer. J. Med. 45 (1968) 63-68.
- COKER, S.B., A.W. NUNNERY, J.E. WENZL:
Determination of B1C/B1A globulin in children.
South. Med. J. 65 (1972) 61-64.
- COMBES, B., P. STASTNY, J. SHOREY, E.H. EIGENBRODT, A. BARRERA, A.R. HULL, N.W. CARTER:
Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane:
Lancet 2 (1971) 234-237.
- CORBEEL, L.:
La glomérulonéphrite lobulaire.
Acta Paed. Belg. 20 (1966) 371-381.
- DAVID, H.:
Elektronenmikroskopische Organpathologie.
Verlag Volk und Gesundheit: Berlin 1967.
- DAVIES, D.R., J.R. TIGHE, N.F. JONES, G.W. BROWN:
Recurrent hematuria and mesangial IgA deposition.
J. Clin. Path. 26 (1973) 672-677.
- DAVISON, A.M., D. THOMSON, M.K. MacDONALD, W.S. UTTLEY, J.S. ROBSON:
The role of the mesangial cell in proliferative glomerulonephritis.
J. Clin. Path. 26 (1973) 198-208.
- DEUTSCH, E., M. FISCHER:
Hämostase und Urämie.
In: Biochemie und Aktivierung des Prothrombins.
Herausg.: Schroer, H.
F.K. Schattauer-Verlag: Stuttgart 1968.
- DIEKMANN, L., W. HÜTHER, G. MANITZ, W. MÖNNINGHOFF:
Klinische und morphologische Befunde beim nephrotischen Syndrom unterschiedlicher Ausprägung. Erfahrungsbericht über 83 Kinder.
Mschr. Kinderheilk. 120 (1972) 16-23.
- DITSCHERLEIN, G., W. SCHNEIDER:
Membranöse Glomerulonephritis bei 10 Diabetikern.
Zbl. allg. Pathol. u. Pathol. Anat. 127 (1983) 245-251.
- DIXON, F.J., J.D. FELDMAN, J.J. VAZQUEZ:
Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis.
J. Exp. Med. 113 (1961) 899-919.

- DIXON, F.J.:
Renal injury induced by antigen-antibody complexes and other immunologic means.
Fed. Proc. 24 (1965) 98-99.
- DIXON, F.J.:
The pathogenesis of immunologically induced nephritis.
Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol. 2 (1967) 97-112.
- DIXON, F.J.:
The pathogenesis of glomerulonephritis.
Amer. J. Med. 44 (1968) 493-498.
- DIXON, F.J., M.B.A. OLDSTONE, G. TONIETTI:
Pathogenesis of immune complex glomerulonephritis of New Zealand mice.
J. Exp. Med. 134 Suppl (1971) 65s-71s.
- DIXON, F.J., C.B. WILSON, H. MARQUARDT:
Les glomérulonéphrites immunologiques expérimentales.
In: Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker
Edition Méd. Flammarion: Paris 1971.
- DODGE, W.F., B.H. SPARGO, J.A. BASS, L.B. TRAVIS:
The relationship between the clinical and pathologic features of poststreptococcal glomerulonephritis. A study of the early natural history.
Medicine 47 (1968) 227-267.
- DODGE, W.F., B.H. SPARGO, L.B. TRAVIS, R.N. SRIVASTAVA, H.F. CARVAJAL, M.M. DeBEUKELAER, M.P. LONGLEY, J.A. MENCHACA:
Poststreptococcal glomerulonephritis. A prospective study in children.
New Engl. J. Med. 286 (1972) 273-278.
- DREESMAN, G.R., L.B. SENTERFIT, F.G.Jr. GERMUTH:
Experimental immune complex disease: antibody level, immune complex size and pattern of glomerular alteration.
Fed. Proc. 29 (1970) 3285.
- DREESMAN, G.R., F.G.Jr. GERMUTH:
Immune complex disease. IV. The nature of the circulating complexes associated with glomerulonephritis in the acute BSA-rabbit system.
Johns Hopkins Med. J. 130 (1972) 335-343.
- DRUET, Ph., J. BARIETY, D. BERNARD, G. LAGRUE:
Les glomérulopathies primitives à dépôts mésangiaux d'IgA et d'IgG. Etude clinique et morphologique de 52 cas.
Presse Med. 78 (1970) 583-587.
- DRUMMOND, K.N., A.F. MICHAEL, R.A. GOOD, R.L. VERNIER:
The nephrotic syndrome of childhood: Immunologic, clinical and pathologic correlations.
J. Clin. Invest. 45 (1966) 620-630.
- DUCROT, H., C. TSOMI, P. JUNGERS, H. DeMONTERA, N. HINGLAIS, M. GIROMINI:
Etude anatomo-clinique des glomérulo-néphrites extramembraneuses.
J. Urol. Nephrol. 75 (1969) 636-642.
- EARLE, D.P. and R.B. JENNINGS:
Studies of poststreptococcal nephritis and other glomerular diseases.
Ann. Int. Med. 51 (1959) 851-860.

EARLE, D.P., R.B. JENNINGS:

Poststreptococcal glomerulonephritis.

In: A Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy.

London 1961.

EARLE, D.P.:

Chronic glomerulonephritis - poststreptococcal and otherwise.

In: Controversy in Internal Medicine.

Herausg.: Ingelfinger, F.J.

Philadelphia 1966.

EARLE, D.P.:

Natural history of acute glomerulonephritis in adults.

In: Acute Glomerulonephritis.

Edit.: Metcalf, J.

Little Brown & Comp.: Boston 1967.

EARLE, D.P., D.S. BALDWIN, C.M.Jr. EDELMANN:

Conference on glomerulonephritis. Closing morning discussion.

Bull. NY Acad. Med. 46 (1970) 797-805.

EDEL, H.H.:

Akute Glomerulonephritis. Pathogenese, Verlauf, Begutachtung.

Fortschr. Med. 91 (1973) 89-92.

EDELMANN, C.M., T. GREIFER, H.L. BARNETT:

The nature of kidney disease in children who fail to recover from apparent acute glomerulonephritis.

J. Pediat. 64 (1964) 879-887.

EDGINGTON, T.S., R.J. GLASSOCK, F.J. DIXON:

Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen.

J. Exp. Med. 127 (1968) 555-571.

EDGINGTON, T.S.:

Immunopathology of glomerulonephritis.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80 (1974) 826-832.

EHRENREICH, T., J. CHURG:

Pathology of membranous nephropathy.

Path. Annual 1968, 145-186.

ELLIS, A.:

Natural history of Bright's disease. Clinical, histological and experimental observations.

Lancet 1 (1942) 1-7.

ERSLEV, A.:

Humoral regulation of red cell production.

Blood 8 (1953) 349-358.

ESCHBACH, J.W., J.D. COOK, C.A. FINCH:

Iron absorption in chronic renal disease.

Clin. Sci. 38 (1970) 191-196.

ESSER, U., W. MÜLLER, E. BRUNNER:

Zur Wirkung von Erythropoietin bei Gesunden und bei Patienten mit chronischer Urämie.

Klin. Wschr. 51 (1973) 1005-1012.

FAITH, G.C., B.F. TRUMP:

The glomerular capillary wall in human kidney disease: acute glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus and pre-eclampsia-eclampsia. Comparative electron microscopic observations and a review.

Lab. Invest. 15 (1966) 1682-1719.

- FANCONI, A., J. GFELLER:
Klinik und Prognose der akuten Glomerulonephritis.
Pädiatrische Fortbildungskurse 28 (1970) 48-57.
- FARQUHAR, M.G., R.L. VERNIER, R.A. GOOD:
An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis,
glomerulonephritis and lupus erythematosus.
J. Exp. Med. 106 (1957) 649-660.
- FEDERLIN, K., P.A. BÜRKLE:
Immunhistologische Klassifizierung der Glomerulonephritiden.
In: Aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen. 6. Freiburger
Tagung über Nephrologie.
Herausg.: Kluthe, R., D. Oechslen
Thieme-Verlag: Stuttgart 1974.
- FELDMAN, J.D., M.R. MARDINEY, S.E. SHULER:
Immunology and morphology of acute post-streptococcal glomerulonephritis.
Lab. Invest. 15 (1966) 283-301.
- FERRIS, T.F., P. GORDEN, M. KASHGARIAN:
Recurrent hematuria and focal nephritis.
New Engl. J. Med. 276 (1967) 770-775.
- FISCHEBACH, H.:
The morphologic course of different glomerulonephritides
(examination of repeat biopsies in 264 patients).
In: Current Topics in Pathology 61
Edit.: Grundmann, E., W.H. Kirsten
Springer-Verlag: Berlin - Heidelberg - New York 1976.
- FISH, A.J., R.C. HERDMAN, A.F. MICHAEL, R.J. PICKERING, R.A. GOOD:
Epidemic acute glomerulonephritis associated with type 49
streptococcal pyoderma. II. Correlative study of light, immuno-
fluorescent and electron microscopic findings.
Amer. J. Med. 48 (1970) 28-39.
- FISHER, J.W., F.E. HATCH, B.L. ROH, R.C. ALLEN, B.J. KELLY:
Erythropoietin inhibitor in kidney extracts and plasma from
anemic human subjects.
Blood 31 (1968) 440-451.
- FOLLI, G., V.E. POLLAK, R.T.W. REID, C.E. PIRANI, R.M. KARK:
Electron microscopic studies of reversible glomerular lesions
in the adult nephrotic syndrome.
Ann. Int. Med. 49 (1958) 775-795.
- FORLAND, M., B.H. SPARGO:
Clinicopathologic correlations in idiopathic nephrotic syn-
drome with membranous nephropathy.
Nephron 6 (1969) 498-525.
- GABRIEL, R., A.A. GLYNN, A.M. JOEKES:
Raised complement in nephritis: prognostic significance.
Lancet 1 (1972) 55-57.
- GÄRTNER, H.-V.:
"IgA-Nephritis" - eine Krankheitsentität?
In: Glomerulonephritis. Internationales Symposium Nürnberg
1979.
Herausg.: Gessler, U., D. Seybold
Thieme Verlag: Stuttgart - New York 1980.
- GALLE, P., N. HINGIAIS, J. CROSNIER:
Recurrence of an original glomerular lesion in three renal
allografts.
Transplant. Proc. 3 (1971) 368-370.

- GALLO, G.E., H. NOLTENIUS:
Biopsische Verlaufsbeobachtung einer schweren akuten Post-Streptokokken-Glomerulonephritis im Kindesalter.
Med. Welt 50 (1971) 1981-1984.
- GERMUTH, F.G., L.B. SENTERFIT, A.D. POLLACK:
Immune complex disease. I. Experimental acute and chronic glomerulonephritis.
Johns Hopkins Med. J. 120 (1967) 225-251.
- GERMUTH, F.G., L.B. SENTERFIT, G.R. DREESMAN:
Immune complex disease. V. The nature of the circulating complexes associated with glomerular alterations in the chronic BSA-rabbit system.
Johns Hopkins Med. J. 130 (1972) 344-357.
- GERMUTH, F.G., E. RODRIGUEZ:
Immunopathology of the renal glomerulus.
Little Brown & Comp.: Boston 1973.
- GESSLER, U.:
Zur Therapie der chronischen Glomerulonephritis.
Fortschr. Med. 91 (1973) 819-823.
- GEWURZ, H., R.J. PICKERING, S.E. MERGENHAGEN, R.A. GOOD:
The complement profile in acute glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus and hypocomplementemic chronic glomerulonephritis.
Int. Arch. Allergy 34 (1968) 556-570.
- GEWURZ, H., R.J. PICKERING, G. NAFF, R. SNYDERMAN, S.E. MERGENHAGEN, R.A. GOOD:
Decreased properdin activity in acute glomerulonephritis.
Int. Arch. Allergy 50 (1969) 592-598.
- GINZLER, E.M., A.D. NICASTRI, Ch.-K. CHEN, E.A. FRIEDMAN, H.S. DIAMOND, D. KAPLAN:
Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis.
New Engl. J. Med. 1 (1974) 693-696.
- GIORDANO, G., D.E. PASCALE, G. DEMMA:
Methylurea another toxic in uremia.
In: Proc. 4th Internat. Congr. Nephrol. Stockholm 1969.
- GLASGOW, E.F., M.W. MONCRIEFF, R.H.R. WHITE:
Symptomless hematuria in childhood.
Brit. Med. J. 2 (1970) 687-692.
- GLASGOW, E.F.:
Histopathologic studies in post-streptococcal glomerulonephritis.
Arch. Dis. Child. 45 (1970) 712-713.
- GLASGOW, E.F.:
Membranoproliferative glomerulonephritis - scientific communications.
Arch. Dis. Child. 46 (1971) 883.
- GLASSOCK, R.J., T.S. EDGINGTON, J.I. WATSON, F.J. DIXON:
Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. II. The pathogenetic mechanism.
J. Exp. Med. 127 (1968) 573-587.
- GOTOFF, S.P., F.X. FELLERS, G.F. VAWTER, C.A. JANEWAY, F.S. ROSEN:
The beta-1C-globulin in childhood nephrotic syndrome.
Laboratory diagnosis of progressive glomerulonephritis.
New Engl. J. Med. 273 (1965) 524-529.

- GÖTZE, O., H.J. MÜLLER-EBERHARD:
The C 3-activator system: an alternate pathway of complement activation.
J. Exp. Med. 134, pt. 2 (1971) 90s-108s.
- GRISHMAN, E., J. CHURG:
Chronic glomerulonephritis.
Amer. J. Path. 36 (1960) 607-614.
- GRUPE, W.E.:
Practical significance of immunofluorescence of the kidney.
Clin. Ped. 10 (1971) 549-551.
- GURNEY, C.W., W. FRIED:
The regulation of numbers of primitive hemopoietic cells.
Proc. Nat. Acad. Sci. 54 (1965) 1148-1152.
- HABIB, R., P. MICHELSEN, E. DEMONTERA, N. HINGLAIS, P. GALLE, J. HAMBURGER:
Clinical, microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin.
In: A Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy. London 1961.
- HABIB, R.:
Classification anatomique des néphropathies glomérulaires.
Päd. Fortbildungskurse 28 (1970) 3-47.
- HABIB, R., M.C. GUBLER:
Les lésions glomérulaires focales des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant. A propos de 49 observations.
Nephron 8 (1971) 382-401.
- HABIB, R., C. KLEINKNECHT:
The primary nephrotic syndrome of childhood.
Path. Ann. 1971, 417-474.
- HABIB, R., C. KLEINKNECHT, M.C. GUBLER, M. LEVY:
Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases.
Clin. Nephrol. 1 (1973) 194-214.
- HABIB, R., C. KLEINKNECHT, M.C. GUBLER:
Extramembranous glomerulonephritis in children: Report of 50 cases.
J. Pediat. 82 (1973) 754-766.
- HADLEY, W.K., W. ROSEMAU:
Study of human renal disease by immunofluorescent methods.
Arch. Path. 83 (1967) 342-351.
- HAMBURGER, J., J. CROSNIER, J. DORMOND:
Observation in patients with a well tolerated homotransplanted kidney: possibility of a new secondary disease.
Ann. NY Acad. Sci. 120 (1964) 558-577.
- HAMBURGER, J., J. CROSNIER, J. DORMONT:
La transplantation rénale.
In: Proc. 3rd Internat. Congr. Nephrology. Washington 1966.
Karger: Basel - New York 1967.
- HAMBURGER, J.:
Glomerulonephritis.
In: Nephrology.
W.B. Saunders: Philadelphia 1968.
- HAMBURGER, J., J. BERGER, N. HINGLAIS, B. DESCAMPS:
New insights into the pathogenesis of glomerulonephritis afforded by the study of renal allografts.
Clin. Nephrol. 1 (1973) 3-7.

- HAMPERS, C.L., R. STREIFF, D.G. NATHAN, D. SNYDER, J.P. MERRILL:
Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis.
New Engl. J. Med. 276 (1967) 551-565.
- HARDWICKE, J.:
Significance of quantitative and qualitative analysis of the proteinuria in the nephrotic syndrome.
J. Clin. Path. 18 (1965) 559-563.
- HARDWICKE, R. LANNIGAN:
Chronic glomerulonephritis.
In: Structural Basis of Renal Disease.
Edit.: Becker, E.D.
Harper and Row: New York - London 1968.
- HAWKINS, D., C.G. COCHRANE:
Glomerular basement membrane damage in immunological glomerulonephritis.
Immunology 14 (1968) 665-681.
- HENSON, J.B., J.R. GORHAM, G.A. PADGETT, W.C. DAVIS:
Pathogenesis of the glomerular lesions in aleutian disease of mink. Immunofluorescent studies.
Arch. Path. 87 (1969) 21-28.
- HENSON, P.M.:
Interaction of cells with immune complexes: adherence, release of constituents, and tissue injury.
J. Exp. Med. 134 Suppl (1971) 114s-135s.
- HEPTINSTALL, R.H., A.M. JOEKES:
Focal glomerulonephritis.
In: A Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy. London 1961.
- HEPTINSTALL, R.H.:
Pathology of the Kidney.
Churchill: London 1966.
- HERDMAN, R.C., R.J. PICKERING, A.F. MICHAEL, A.F. VERNIER, A.J. FISH, H. GEWURZ, R.A. GOOD:
Chronic glomerulonephritis associated with low serum complement activity (chronic hypocomplementemic glomerulonephritis).
Medicine 49 (1970) 207-226.
- HEYMANN, W., D.B. HACKEL, S. HERWOOD, S.G.F. WILSON, J.L. HUNTER:
Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions.
Proc. Soc. Exp. Biol. NY 100 (1959) 660-664.
- HÜFER, W, H.-J. MERKER, V. MISGELD, G. GAHL:
Elektronenmikroskopische Befunde bei der sog. membranoproliferativen Glomerulonephritis.
Klin. Wschr. 52 (1974) 888-895.
- HOLLAND, N.H., M. DeBRACCO, Ch.L. CHRISTIAN:
Pathways of complement activation in glomerulonephritis.
Kidney Int. 1 (1972) 106-114.
- HOROWITZ, H.J.:
Uremic toxins and platelet function.
Arch Int. Med. 126 (1970) 823-830.
- HUMAIR, L., E.V. POTTER, H.C. KWAAN:
The role of fibrinogen in renal disease.
I. Production of experimental lesions in mice.
J. Lab. Clin. Med. 74 (1969) 60-71.

- HUTT, M.S.R., S.C. SOMMERS:
A clinicopathologic analysis of biopsy specimens in persistent glomerulonephritis.
Amer. J. Path. 43 (1963) 459-475.
- HYMAN, L.R., J.P. WAGNILD, G.J. BEIRNE, P.M. BURKHOLDER:
Immunoglobulin-A distribution in glomerular disease: Analysis of immunofluorescence localization and pathogenetic significance.
Kidney Int. 3 (1973) 397-408.
- HYMAN, L.R., P.M. BURKHOLDER:
Focal sclerosing glomerulopathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis.
Lab. Invest. 28 (1973) 533-544.
- IIDAKA, K., J. MCCOY, P. KIMMELSTIEL:
The glomerular mesangium. A quantitative analysis.
Lab. Invest. 19 (1968) 573-579.
- JAKOBSON, L.O., E. GOLDWASSER, C.W. GURNEY, W. FRIED, L. PLZAK:
Studies of erythropoietin: The hormone regulation red cell production.
Ann. NY Acad. Sci. 77 (1959) 551-567.
- JENIS, E.H., P. SANDLER, G.S. HILL, M.R. KNIESER, G.E. JENSEN, S.D. ROSKES:
Glomerulonephritis with basement membrane dense deposits.
Arch. Path. 97 (1974) 84-91.
- JENNINGS, R.B., D.P. EARLE:
Poststreptococcal glomerulonephritis: histopathologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases.
J. Clin. Invest. 40 (1961) 1525-1557.
- JENSEN, M.M.:
Viruses and kidney disease.
Amer. J. Med. 43 (1967) 897-911.
- JOACHIM, G.R., J.S. CAMERON, M. SCHWARTZ, E.L. BECKER:
Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome.
J. Clin. Invest. 43 (1964) 2332-2346.
- JOHNSTON, C., S. SHULER:
Recurrent hematuria in childhood. A five year follow-up.
Arch. Dis. Child. 44 (1969) 483-486.
- JONES, D.B.:
Nephrotic glomerulonephritis.
Amer. J. Path. 33 (1957) 313-329.
- JONES, D.B.:
The nature of scar tissue in glomerulonephritis.
Amer. J. Path. 42 (1963) 185-199.
- JONES, D.B.:
Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension.
Lab. Invest. 31 (1974) 303-313.
- KAMPF, D., R. BAETHKE:
Zur Therapie der Glomerulonephritis mit Corticosteroiden und Immunsuppressiva.
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 1151-1156.

KANTOR, F.S.:

Fibrinogen precipitation by streptococcal M protein. II. Renal lesions induced by intravenous injection of M protein into mice and rats.

J. Exp. Med. 121 (1965) 861-872.

KARK, R.M., C.L. PIRANI, V.E. POLLAK, R.C. MUEHRCKE, J.D. BLAINNEY:

The nephrotic syndrome in adults: a common disorder with many causes.

Ann. Int. Med. 49 (1958) 751-774.

KAYE, M.:

The anemia associated with renal disease.

J. Lab. Clin. Med. 52 (1958) 83-96.

KELLER, H.U., E. SORKIN:

Chemotaxis of leukocytes.

Experientia 24 (1968) 641-652.

KETTLER, L.H., G. DITSCHERLEIN, W. SCHNEIDER:

Verfeinerung der Nierendiagnostik durch routinemäßige Anwendung moderner Spezialmethoden am Biopsiematerial (nebst Hinweisen zu einer Revision der Systematik der Glomerulonephritis)

Dtsch. Gesundheitswesen 27 (1972) 350-358.

KETTLER, L.H., G. DITSCHERLEIN, W. SCHNEIDER:

Zur Systematik der Glomerulonephritis unter besonderer Berücksichtigung des Biopsiematerials.

Dtsch. Gesundheitswesen 28 (1973) 778-783.

KIMMELSTIEL, P., O.J. KIM, J. BERES:

Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. II. Glomerulonephritis and glomerulonephrosis.

Amer. J. Clin. Path. 38 (1962) 280-296.

KIMMELSTIEL, P., G. OSAWA, J. BERES:

Some glomerular changes by electron microscopy with predominant mesangial reaction.

Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol. 1967.

KINCAID-SMITH, P., B.M. SAUER, F.K. FAIRLEY:

Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure.

Lancet 2 (1968) 1360-1363.

KINCAID-SMITH, P.:

The treatment of chronic mesangiocapillary (membrano-proliferative) glomerulonephritis with impaired renal function.

Med. J. Aust. 2 (1972) 587-592.

KINCAID-SMITH, P., J.R. COBBS:

Glomerulonephritis. A classification based on morphology with comments on the significance of vessel lesions.

Med. J. Aust. 2 (1972) 1397-1403.

KINCAID-SMITH, P.:

The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis.

In: Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.

Edit.: Kincaid-Smith, P., T.H. Mathew, E.L. Becker
John Wiley: New York 1973.

KINOSHITA, Y., A. YAMADA, S. FUJISAKI, Y. HIRASAWA, Y. WATABE, G.

OSAWA, A. MIKAMI, G. TAKAHASHI, T. MORITA:

New Classification of diffuse glomerulonephritis based on prognosis, especially new proposal of subchronic glomerulonephritis.

Acta Med. Biol. (Niigata) 14 (1966) 35-49.

KLEEMAN, Ch.R., M.P. FICHMAN:

The clinical physiology of water metabolism.
New Engl. J. Med. 277 (1967) 1300-1316.

KLUTHE, R.:

Chronische Glomerulonephritis: Prognose, Begutachtung, Rehabilitation.

Fortschr. Med. 91 (1973) 1398-1400.

KLUTHE, R., H. SARRE:

Erkrankungen mit nephrotischem Syndrom.

In: Nierenkrankheiten. Herausg.: Sarre, H.

Thieme-Verlag: Stuttgart 1976.

KNIKER, W.T., C.G. COCHRANE:

Pathogenic factors in vascular lesions of experimental serum sickness.

J. Exp. Med. 122 (1965) 83-97.

KOFFLER, D., F. PARONETTO:

Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in human diseases. II. Acute, subacute, and chronic glomerulonephritis.

J. Clin. Invest. 44 (1965) 1665-1671.

KOFFLER, D., P.H. SCHUR, H.G. KUNKEL:

Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus.

J. Exp. Med. 126 (1967) 607-623.

KONDO, Y., H. SHIGEMATSU, Y. KOBAYASHI:

Cellular aspects of rabbit Masugi nephritis. II. Progressive glomerular injuries with crescent formation.

Lab. Invest. 27 (1972) 620-631.

KRANTZ, S.B., O. GALLIEN-LARTIGUE, E. GOLDWASSER:

The effect of erythropoietin upon hemosynthesis by marrow cells *in vitro*.

J. Biol. Chem. 238 (1963) 4085-4093.

KRAUSE, R.M.:

Antigenic components of hemolytic streptococci.

In: Immunopathology. 3rd Internat. Symposium on Immunopathology. La Jolla California.

Karger: Basel - New York 1963.

KRUMHAAR, I., P. REINSCHKE, H.G. PESCHEL, F. OTTO, H. SCHWEDTKE:

Zur Problematik der klinischen und morphologischen Klassifizierung und Verlaufsbeobachtung der Glomerulonephritiden.

Dtsch. Gesundheitswesen 26 (1971) 333-341.

KUSHNER, D.S., S.H. ARMSTRONG, A. DUBIN, P.B. SZANTO, A. MARKOWITZ, B.P. MADUROS, J.M. LEVINE, G.L. RIVER, Th.N. GYNN, J.P. PENDRAS:

Acute glomerulonephritis in the adult. Longitudinal, clinical, functional and morphologic studies of rates of healing and progression to chronicity.

Medicine 40 (1961) 203-240.

LABOVITZ, E.D., S.R. STEINMULLER, L.W. HENDERSON, D.K. McCURDY, M. GOLDBERG:

"Benign" hematuria with focal glomerulitis in adults.

Ann. Int. Med. 77 (1972) 723-729.

- LAMBERT, P.H., F.J. DIXON:
Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB/W mice.
J. Exp. Med. 127 (1968) 507-521.
- LAMBERT, P.H.:
Glomerulonephritis in NZB/W mice.
In: Proceedings 4 th Internat. Congress of Nephrology,
Stockholm 1969.
Karger: Basel - New York 1970.
- LANGE, C.F.:
Chemistry of cross-reactive fragments of streptococcal cell
membrane and human glomerular basement membrane.
Transplant. Proc. 1 (1969) 959-963.
- LANGE, K.:
Über den immunologischen Mechanismus der akuten und chroni-
schen Glomerulonephritis.
In: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen. Internat.
Nierensymposium Würzburg 1960.
Herausg.: Wollheim, E.
Thieme-Verlag: Stuttgart 1960.
- LANGE, K., G. TRESER, A. TY, E. WASSERMAN:
The histologic and immunologic features of acute, subacute
and chronic glomerulonephritis.
Transact. Ass. Amer. Phys. 78 (1965) 117-134.
- LANGE, K., M. SEMAR, A. TY, G. TRESER:
A specific antigen and antibody in acute poststreptococcal
glomerulonephritis.
Clin. Res. 17 (1969) 468-476.
- LANGE, K., G. TRESER:
Zur Pathogenese der akuten Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 799-801.
- LANGLINAIS, P.C.:
Sequential postmortem changes of glomeruli. Their detection
by scanning electron microscopy.
Arch. Pathol. Lab. Med. 105 (1981) 482-486.
- LAPP, H.:
Elektronenmikroskopische Befunde bei Glomerulonephritis.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 49 (1965) 80-91.
- LASKER, N., A. HARVEY, H. BAKER:
Vitamin levels in hemodialysis and intermittent peritoneal
dialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 9 (1963) 51-54.
- LEE, J.C., H. YAMAUCHI, J.J.R. HOPPER:
The association of cancer and the nephrotic syndrome.
Ann. Int. Med. 64 (1966) 41-52.
- LEONARD, C.D., R.B. NAGLE, G.E. STRIKER, R.E. CUTLER, B.H. SCRIBNER:
Acute glomerulonephritis with prolonged oliguria.
Ann. Int. Med. 73 (1970) 703-711.
- LERNER, R.A., J.J. McPHAIL, F.J. DIXON:
Soluble glomerular basement membrane antigens in normal urine
- possible autoimmunogens in man.
Ann. Int. Med. 68 (1968) 249-250.
- LERNER, R.A., J.J. McPHAIL, F.J. DIXON:
Glomerulonephritis mediated by antiglomerular basement mem-
brane antibodies.
In: Proceedings 4th Internat. Congress of Nephrology.
Karger: Basel - New York 1970

- LEVY, M., H. BEAUFILS, M.C. GUBLER, R. HABIB:
Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease).
Clin. Nephrol. 1 (1973) 63-69.
- LEWIS, E.J., G.J. BUSCH, P.H. SCHUR:
Gamma G globulin subgroup composition of the glomerular deposits in human renal diseases.
J. Clin. Invest. 49 (1970) 1103-1113.
- LEWIS, E.J., T. CAVALLO, J.T. HARRINGTON, R.S. COTRAN:
An immunopathologic study of rapidly progressive glomerulonephritis in the adult.
Human Path. 2 (1971) 185-208.
- LEWY, J.E., L. SALINAS-MADRIGAL, P.B. HERDSON, C.L. PIRANI, J. METCOFF:
Clinico-pathologic correlations in acute poststreptococcal glomerulonephritis.
Medicine 50 (1971) 453-501.
- LINMAN, J.W., F.H. BETHEL:
Factors controlling erythropoiesis.
Ch.C. Thomas: Springfield, Illinois 1960.
- MACADAM, R.F.:
Glomerular fine structure in mixed membranous and proliferative glomerulonephritis.
J. Clin. Path. 23 (1970) 613-622.
- MACANOVIC, M., D.J. EVANS, D.K. PETERS:
Allergic response to glomerular basement membrane in patients with glomerulonephritis.
Lancet 1 (1972) 207-210.
- McCLUSKEY, R.T., D.S. BALDWIN:
Natural history of acute glomerulonephritis.
Amer. J. Med. 35 (1963) 213-230.
- McCLUSKEY, R.T., P. VASSALLI, G. GALLO, D.S. BALDWIN:
An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular diseases.
New Engl. J. Med. 274 (1966) 695-701.
- McCLUSKEY, R.T., P. VASSALLI:
Experimental glomerular diseases.
In: The Kidney
Edit.: Rouillier, C., A.F. Muller
Academic Press: New York 1969.
- McCLUSKEY, R.T.:
Evidence for immunologic mechanisms in several forms of human glomerular diseases.
Bull. NY Acad. Med. 46 (1970) 769-788.
- McCLUSKEY, R.T.:
The value of immunofluorescence in the study of human renal diseases.
J. Exp. Med. 134 Suppl (1971) 242s-255s.
- MCCOY, R.C., C.R. ABRAMOWSKY, C.G. TISHER:
IgA nephropathy.
Amer. J. Path. 76 (1974) 123-144.
- MCCRORY, W.W.:
Glomerulonephritis: pediatric aspects.
Bull. NY Acad. Med. 46 (1970) 789-796.

- McGOVERN, V.J.:
Focal sclerosing glomerulonephritis.
Bull. Postgrad. Com. Med. 20 (1964) 116.
- McGOVERN, V.J.:
Persistent nephrotic syndrome: a renal biopsy study.
Aust. Ann. Med. 13 (1964) 306-312.
- McINTOSH, R.M., D.B. KAUFMAN, C. KULVINSKAS, B.J. GROSSMAN:
Cryoglobulins. I. Studies on the nature, incidence, and clinical significance of serum cryoproteins in glomerulonephritis.
J. Lab. Clin. Med. 75 (1970) 566-577.
- McINTOSH, R.M., C. KULVINSKAS, D.B. KAUFMAN:
Alteration of the chemical composition of human immunoglobulin G by streptococcus pyogenes.
J. Med. Microbiol. 4 (1971) 535-538.
- McINTOSH, R.M., D.B. KAUFMAN, J.R. McINTOSH, W. GRISWOLD:
Glomerular lesions produced by autologous serum and autologous IgG modified by treatment with a culture of a beta-hemolytic streptococcus.
J. Med. Microbiol. 5 (1972) 1-7.
- McMANUS, J.F.A., Ch.H.Jr. LUPTON:
Patterns of glomerular reaction.
In: The Kidney.
Edit.: R. Telford, A.M., D.E. Smith
Williams & Wilkins: Baltimore 1966.
- McPAUL, J.J., F.J. DIXON:
The presence of anti-glomerular basement membrane antibodies in peripheral blood.
J. Immunol. 103 (1969) 1168-1175.
- McPAUL, J.J., F.J. DIXON:
Basement membrane antigens in serum and urine.
Transplant. Proc. 1 (1969) 964-967.
- McPAUL, J.J., F.J. DIXON:
Characterization of human anti-glomerular basement membrane antibodies eluted from glomerulonephritic kidneys.
J. Clin. Invest. 49 (1970) 308-317.
- MAHIEU, P., M. DARDENE, J.F. BACH:
Detection of humoral and cell-mediated immunity to kidney basement membranes in human renal diseases.
Amer. J. Med. 53 (1972) 185-192.
- MAINTZ, J., J.D. ELEMA, B. HENNINGSEN, F. BLÄKER, P. BÜNGER:
Eine Sonderform der chronischen Glomerulonephritis. IgA-IgG-Nephropathie.
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1527-1533.
- MANDALENAKIS, N., N. MENDOZA, C.L. PIRANI, V.E. POLLAK:
Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. A clinical and pathologic study based on renal biopsies.
Medicine 50 (1971) 319-355.
- MARKOWITZ, A.S., C.F. LANGE:
Streptococcal related glomerulonephritis. I. Isolation, immunochemistry and comparative chemistry of soluble fractions from type 12 nephritogenic streptococci and human glomeruli.
J. Immunol. 92 (1964) 565-575.

MARKOWITZ, A.S., C.F. LANGE:

Antistreptococcal antibodies, glomerular basement membrane antigens and glomerulonephritis.

In: Proceedings 4th Internat. Congress of Nephrology.

Karger: Basel - New York 1970.

MARKOWITZ, A.S., D. HORN, C. ASERON, R. NOVAK, H.A. BATTIFORA:

Streptococcal related glomerulonephritis. III. Glomerulonephritis in Rhesus monkeys immunologically induced both actively and passively with a soluble fraction from nephritogenic streptococcal protoplasmic membranes.

J. Immunol. 107 (1971) 504-511.

MELLORS, R.C.:

Glomerulonephritis in man and experimental animals: immunologic mechanisms of renal injury.

In: The Kidney.

Edit.: Mostofi, F.K., D.E. Smith

Williams & Wilkins: Baltimore 1966.

MENEFEE, M.G., C.B. MUELLER:

Some morphological considerations of transport in the glomerulus.

In: Ultrastructure of the Kidney.

Edit.: Dalton, A.J., F. Haguenau

Academic Press: New York - London 1967.

MERRILL, J.P.:

An overview of nephritis.

Bull. NY Acad. Med. 46 (1970) 806-817.

MERSKEY, C., A.J. JOHNSON, G.J. KLEINER, H. WOHL:

The defibrination syndrome: clinical features and laboratory diagnosis.

Brit. J. Haemat. 13 (1967) 528-549.

MICHAEL, A.F., K.N. DRUMMOND, R.L. VERNIER, R.A. GOOD:

Immunologic basis of renal disease. Experimental immunologic renal disease.

Ped. Clin. North Amer. 11 (1964) 685-721.

MICHAEL, A.F., K.N. DRUMMOND, R.A. GOOD, R.L. VERNIER:

Acute poststreptococcal glomerulonephritis: immune deposit disease.

J. Clin. Invest. 45 (1966) 237-248.

MICHAEL, A.F., N.G. WESTBERG, A.J. FISH, R.L. VERNIER:

Studies on chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia.

J. Exp. Med. 134 Suppl (1971) 208s-227s.

MICHAEL, A.F., R.H. McLEAN, L.P. ROY, N.G. WESTBERG, J.R. HOYER, A.J. FISH, R.L. VERNIER:

Immunologic aspects of the nephrotic syndrome.

Kidney Int. 3 (1973) 105-115.

MICHIELSEN, P., J. CREEMERS:

The structure and function of the glomerular mesangium.

In: Ultrastructure of the Kidney.

Edit.: Dalton, A.J., F. Haguenau

Academic Press: New York - London 1967.

MICHIELSEN, P., R. VERBERCKMOES, V. DESMET, W. HERMERIJCKS:

Treatment for chronic glomerulonephritis with indomethacine.

J. Urol. Nephrol. 75 (1969) 315-318.

- MIN, K.W., F. GYÖRKEY, P. GYÖRKEY, J.J. YIUM, G. EKNÖYAN:
The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis.
Kidney Int. 5 (1974) 47-56.
- MINKOWITZ, St., R. WENK, E. FRIEDMAN, A. YUCEOGLU:
Acute glomerulonephritis associated with varicella infection.
Amer. J. Med. 44 (1968) 489-492.
- MÖNNINGHOFF, W., D. RÜHLAND, H. THEMANN, G. MANITZ:
Elektronenmikroskopische Aspekte der Glomerulonephritis.
Klin. Wschr. 51 (1973) 858-867.
- MORAN, T.J., S.M., KURTZ, J.J. VAZQUEZ:
Diabetic and cortisone-induced renal lesions. A morphologic and immunohistochemical study.
Lab. Invest. 11 (1962) 240-254.
- MOREL-MAROGER, L., A. LEATHEM, G. RICHET:
Glomerular abnormalities in nonsystemic diseases. Relationship between findings by light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens.
Amer. J. Med. 53 (1972) 170-184.
- MORITA, T., Y. SUZUKI, J. CHURG:
Structure and development of the glomerular crescent.
Amer. J. Path. 72 (1973) 349-368.
- MOSTOFI, F.K., T.T. ANTONOVYCH, E. LIMAS:
Patterns of glomerular reaction to injury.
Human Path. 2 (1971) 233-252.
- MCVAT, R.Z., J.W. STEINER, D. NUHN:
The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis.
Lab. Invest. 11 (1962) 117-135.
- MÜLLER-EBERHARD, H.J., O. GÖTZE:
C'3 proactivator convertase and its mode of action.
J. Exp. Med. 135 (1972) 1003-1008.
- MURPHY, F.D., E.G. SCHULZ:
Natural history of glomerular nephritis.
Arch. Int. Med. 98 (1956) 783-800.
- NAGI, A.H.:
Histological, ultrastructural and immunofluorescence studies in membranoproliferative glomerulonephritis.
J. Path. 106 (1972) 151-154.
- NAGLE, R.B., P.W. KOHNEN, R.E. BULGER, G.E. STRIKER, E.P. BENDITT:
Ultrastructure of human renal obsolescent glomeruli.
Lab. Invest. 21 (1969) 519-526.
- NESSON, H.R., E.L. SPROUL, A.S. REILMAN, W.B. SCHWARTZ:
Adrenal steroids in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults.
Ann. Int. Med. 58 (1963) 268-277.
- NEUSTEIN, H.B., W. DAVIS:
Acute glomerulonephritis. A light and electron microscopy study of eight serial biopsies.
Amer. J. Clin. Path. 44 (1965) 613-626.
- NOWAKOWSKI, A. R.B. GROVE, L.H. KING:
Goodpasture's syndrome: Recovery from severe pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy.
Ann. Int. Med. 75 (1971) 243-250.

- OKUMURA, Ko, Y. KONDO, T. TADA:
Studies on passive serum sickness. I. The glomerular fine structure of serum sickness nephritis induced by preformed antigen-antibody complexes in the mouse.
Lab. Invest. 24 (1971) 383-391.
- OLDSTONE, M.B.A., F.J. DIXON:
Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection.
J. Exp. Med. 129 (1969) 483-499.
- OLSEN, St.:
Klassifikation der Glomerulonephritis.
In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979.
Herausg.: Gessler, U., D. Seybold
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.
- OLSEN, St., S.-O. BOHMAN, V.P. PETERSEN, H.J.G. GUNDERSEN, J. HESTBECH, A. MAUNSBACH:
Korrelation lichtmikroskopischer und elektronenmikroskopischer Befunde bei Glomerulonephritis.
In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979.
Herausg.: Gessler, U., D. Seybold
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.
- OSAWA, G., J. BERES, P. KIMMELSTIEL:
Glomerulonephritis. Observations by light and electron microscopy.
Amer. J. Clin. Path. 46 (1966) 295-304.
- PARONETTO, F., D. KOFFLER:
Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement and fibrinogen in human disease. II. Acute, subacute and chronic glomerulonephritis.
Clin. Invest. 44 (1965) 1665.
- PENSKY, J., C.F. HINZ, E.W. TODD, R.J. WEDGWOOD, J.T. BOYER, I.H. LEPOW:
Properties of highly purified human properdin.
J. Immunol. 100 (1968) 142-158.
- PERLMAN, L.V., R.C. HERDMAN, H. KLEINMAN, R.L. VERNIER:
Poststreptococcal glomerulonephritis. A ten-year follow-up of an epidemic.
J.A.M.A. 194 (1965) 63-70.
- PETERS, D.K., A. MARTIN, A. WEINSTEIN, J.S. CAMERON, T.M. BARRATT, C.S. OGG, P.J. LACHMANN:
Complement studies in membranoproliferative glomerulonephritis
Clin. Exp. Immunol. 11 (1972) 311-320.
- PETERS, D.K., P.J. LACHMANN:
Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulonephritis.
Lancet 1 (1974) 58-60.
- PETZ, L.D., D.J. FINK, E.A. LETSKY, H.H. FUDENBERG, H.J. MÜLLER-EBERHARD:
In vivo metabolism of complement. I. Metabolism of the third component (C3) in acquired hemolytic anemia.
J. Clin. Invest. 47 (1968) 2469-2484.
- PICKERING, R.J., M.R. WOLFSON, R.A. GOOD, H. GEWURZ:
Passive hemolysis by serum and cobra venom factor: a new mechanism inducing membrane damage by complement.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 62 (1969) 521-527.

- PICKERING, R.J., A.F. MICHAEL, R.C. HERDMAN, R.A. GOOD, H.GEWURZ:
The complement system in chronic glomerulonephritis: three
newly associated aberrations.
J. Ped. 78 (1971) 30-43.
- PIERCE, G.B., P.K. NAKANE:
Basement membranes. Synthesis and deposition in response to
cellular injury.
Lab. Invest. 21 (1969) 27-41.
- PILLEMER, L.:
The properdin system.
Trans. NY Acad. Sci. 17 (1955) 526-530.
- PIRANI, C.L., V.E. POLLAK:
Longitudinal studies of renal biopsies.
In: Proceedings 3rd Internat. Congress of Nephrology.
Karger: Basel - New York 1967.
- PIROFSKY, B., E.J. BARDANA, C. BAYRACKI, G.A. PORTER:
Antilymphocyte antisera in immunologically mediated renal dis-
ease.
J.A.M.A. 210 (1969) 1059-1064.
- POLLAK, V.E., S. ROSEN, C.L. PIRANI, R.C. MUEHRCKE, R.M. KARK:
Natural history of lipoid nephrosis and of membranous glome-
rulonephritis.
Ann. Int. Med. 69 (1968) 1171-1196.
- POLLAK, V.E., C.L. PIRANI:
Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus.
Mayo Clin. Proc. 44 (1969) 630-642.
- POLLAK, V.E., N. MENDOZA:
Rapidly progressive glomerulonephritis.
Med. Clin. North Amer. 55 (1971) 1397-1415.
- PORTER, K.A., G.A. ANDRES, M.W. CALDER, J.B. DOSSETOR, K.C. HSU,
J.M. RENDALL, B.C. SEEGAL, T.E. STERZL:
Human renal transplants. II. Immunofluorescent and immunofer-
ritin studies.
Lab. Invest. 18 (1968) 159-171.
- RAMMELKAMP, C.H., R.S. WEAVER:
Acute glomerulonephritis. The significance of the variations
in the incidence of the disease.
J. Clin. Invest. 32 (1953) 345-358.
- RAPAPORT, F.T., A.S. MARKOWITZ, R.T. McCLUSKEY, T. HANAOKA, T.
SHIMADA:
Induction of renal disease with antisera to group A strepto-
coccal membranes.
Transplant. Proc. 1 (1969) 981-984.
- RAPOPORT, S., U. HINTERBERGER, E.C.G. HOFFMANN:
Die begrenzende Rolle der Hexokinase-Reaktion für die anaerobe
Glykolyse der roten Blutzellen.
Naturwissenschaften 48 (1961) 501-517.
- RAPOPORT, A., D.A. DAVIDSON, G.A. DEVEBER, G.N. RANKING, Ch.R.
McLEAN:
Idiopathic focal proliferative nephritis associated with per-
sistent hematuria and normal renal function.
Ann. Int. Med. 73 (1970) 921-928.
- REICHEL, W., A. BOHLE, E. SCHELER:
Beitrag zur Klinik der Glomerulonephritis.
Nieren- und Hochdruckkht. 1 (1973) 209-224.

- REICHEL, W., H. FISCHBACH, E. QUELLHORST, F. SCHELER:
Spontanremission einer rapid progressiven Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 523-526.
- REMMELE, W.:
Die humorale Steuerung der Erythropoiese.
Springer-Verlag: Berlin - Göttingen - Heidelberg 1963.
- RENNER, E., H. EDEL, J. EIGLER, E. BUCHBORN:
Klinische und prognostische Bedeutung der histologischen
Klassifizierung von Glomerulonephritiden.
Klin. Wschr. 47 (1969) 752-759.
- REUBI, F.:
Nierenkrankheiten.
Huber-Verlag: Bern 1970.
- RICH, A.R.:
The pathology and pathogenesis of experimental anaphylactic
glomerulonephritis in relation to human acute glomerulonephri-
tis.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 98 (1956) 120-151.
- RICH, A.R.:
A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary
glomeruli in lipid nephrosis.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 100 (1957) 173-186.
- RICHARDSON, J.A., W. ROSENAU, J.C. LEE, J.Jr. HOPPER:
Kidney transplantation for rapidly progressive glomerulone-
phritis.
Lancet 2 (1970) 180-182.
- RICHT, G., J.-P. FILLASTRE, L. MOREL-MAROGER, J. BARIETY:
Change from diffuse proliferative to membranous glomerulo-
nephritis: Serial biopsies in four cases.
Kidney Int. 5 (1974) 57-71.
- RISDON, R.A., J.C. SLOPER, H.E. DE WARDENER:
Relationship between renal function and histological changes
found in renal-biopsy specimens from patients with persistent
glomerular nephritis.
Lancet 2 (1968) 363-366.
- ROBSON, J.S.:
The nephrotic syndrome.
In: Renal Disease. Edit.: Black, D.A.K.
Blackwell Scientific Publications: Oxford 1972.
- ROCKLIN, R.E., E.J. LEWIS, J.R. DAVID:
In vitro evidence for cellular hypersensitivity to glomerular
basement membrane antigens in human glomerulonephritis.
New Engl. J. Med. 283 (1970) 497-501.
- ROSEN, S.:
Membranous glomerulonephritis: current status.
Human Path. 2 (1971) 209-231.
- ROSENMANN, E., V.E. POLLAK, C.L. PIRANI:
Renal vein thrombosis in the adult: a clinical and pathologi-
cal study based on renal biopsies.
Medicine 47 (1968) 269-335.
- ROSS, J.H.:
Recurrent focal nephritis.
Quart. J. Med. 29 (1960) 391-406.

- ROSSMAN, P., J. JIRKA, L. HRADCOVA:
Extramembranous deposits and "membranous" glomerulonephritis.
Their fine structure, development and correlation.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 356 (1972) 293-306.
- ROTHER, K.:
Zum Pathomechanismus verschiedener Formen der Glomerulonephritis.
Mschr. Kinderheilk. 117 (1969) 329-336.
- ROTHER, K.:
Immunpathogenese verschiedener Formen der Glomerulonephritis.
Mögliche Ansatzpunkte für eine immunsuppressive Therapie.
Med. Klin. 66 (1971) 457-468.
- ROTHER, K.:
Neue Aufgaben der immunologischen Forschung.
Med. Welt 24 (1973) 30-33.
- ROTTER, W.:
Pathologische Anatomie der Glomerulonephritis.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 49 (1965) 67-80.
- ROTTER, W.:
Farbatlas der Nierenbiopsie. Pathologie glomerulärer Erkrankungen.
Schattauer-Verlag: Stuttgart - New York 1983.
- ROY, S., H.P. WALL, J.N. ETTELDORF:
Second attacks of acute glomerulonephritis.
J. Pediat. 75 (1969) 758-767.
- ROY, P.L., A.J. FISH, R.L. VERNIER, A.F. MICHAEL:
Recurrent macroscopic hematuric focal nephritis and mesangial deposition of immunoglobulin and complement.
J. Pediat. 82 (1973) 767-772.
- ROYER, P., R. HABIB, G. VERMEIL, H. MATHIEU, M. ALIZON:
Les glomérulonephrites prolongées de l'enfant. A propos de quatre aspects anatomiques révélés par la biopsie rénale.
Ann. Péd. 38 (1962) 173-187.
- RUMPELT, H.J., W. THOENES:
Fokal-sklerosierende Glomerulopathie (Glomerulonephritis) - ein diffuser Prozeß.
Klin. Wschr. 50 (1972) 1143-1146.
- RUMPELT, H.J., W. THOENES:
Intraglomerular (immune) deposits in focal and segmental sclerosing glomerulopathy (-nephritis).
Clin. Nephrol. 1 (1973) 367-371.
- RUMPELT, H.J., W. THOENES:
Focal and segmental sclerosing glomerulopathy (-nephritis). A pathomorphological study.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 362 (1974) 265-282.
- SALZMANN, E., A. SUDARMAN, J. MOELLER:
Symptomarme Glomerulonephritiden.
Med. Klin. 69 (1974) 135-140.
- SARRE, H., H. MAHR:
Über die Prognose der akuten diffusen Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 77 (1952) 522-525.

SARRE, H.:

Immunpathogenese der Glomerulonephritis.
Med. Klin. 64 (1969) 2371-2375.

SARRE, H., R. KLUTHE, H.J. JESDINSKY, P. BAUM, E. BUCHBORN, F. DÜRR, H. EDEL, K.W. FRITZ, A. HEIDLAND, R. HEINTZ, G.A. JUTZLER, P. KÖRTGE, H.J. KRECKE, W. LANGE, H. NIETH, J. OBER-WITTNER, D. OECHSLEN, P. PORTWICH, J. SCHIRMEISTER, W. SCHOEPPE, G. SCHÜTTERLE, H.G. SIEBERTH, E. WETZELS:
Nephrotisches Syndrom des Erwachsenenalters.
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 225-229.

SARRE, H.:

Ursachen unklarer Proteinurien und Hämaturien aufgrund von nierenbiopsischen Befunden.
Med. Welt 23 (1972) 675-678.

SARRE, H.:

Nierenkrankheiten. Physiologie, Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Klinik und Therapie.
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1976.

SCHÜRCH, W., M. LESKI, N. HINGLAIS:

Evolution of recurrent lobular glomerulonephritis in a human kidney allotransplant. Combined light-, immunofluorescence-, and electron microscopic studies of serial biopsies.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 355 (1972) 66-84.

SCHULZ, W., U. GESSLER, G. MERKEL, L. HORBACH, G. HOMMEL, G.-H. THOENES, W. THOENES:

Klinisch-histologisch-immunologische Verlaufsbeobachtungen des nephrotischen Syndroms.
In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979.
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.

SCHWENTKER, F.F., F.C. COMPTON:

The production of kidney antibodies by injection of homologous kidney plus bacterial toxins.
J. Exp. Med. 70 (1939) 223-230.

SEEGAL, B.C., G.A. ANDRES, K.C. HSU, J.B. ZABRISKIE:

Studies on the pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein and immunoferritin techniques.
Fed. Proc. 24 (1965) 100-108.

SEYBOLD, D., E. LUX, G.H. THOENES, W. THOENES, U. GESSLER:

Klinik und Therapie der rasch progressiven Glomerulonephritis (RPGN).
In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979
Herausg.: Gessler, U., D. Seybold
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.

SEYMOUR, A.E., B.H. SPARGO, R. PENSKA:

Contributions of renal biopsy studies to the understanding of disease.
Amer. J. Path. 65 (1971) 550-585.

SHIGEMATSU, H., Y. KOBAYASHI:

The development and fate of the immune deposits in the glomerula during the secondary phase of rat Masugi nephritis.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 8 (1971) 83-95.

- SIEBERTH, H.G.:
Renale Anämie.
In: Urämie. Herausg.: Gessler, U.
Aesopus-Verlag: München - Lugano 1977.
- SINGH, H., G. SINGH, K.S. CHUGH, P.N. CHUTTANI:
Study of anaemia in uraemia.
J. Indian. Med. Ass. 51 (1968) 423-431.
- SISSONS, J.G.P., D.J. EVANS, D.K. PETERS, A.J. EISINGER, J.M. BOULTON-JONES, I.J. SIMPSON, M. MACANOVIC:
Glomerulonephritis associated with antibody to glomerular basement membrane.
Brit. Med. J. 4 (1974) 11-14.
- SMITH, H.W.:
Salt and water volume receptors. An exercise in physiologic apologetics.
Amer. J. Med. 23 (1957) 623-629.
- SMITH, R.D., J. AQUINO:
Viruses and the kidney.
Med. Clin. North Amer. 55 (1971) 89-106.
- SMITH, E.C., B.S. CO, P. FREEDMAN:
The evolution of the focal post-streptococcal glomerular lesion.
J. Chron. Dis. 27 (1974) 405-411.
- SPITZER, R.E., E.H. VALLOTA, J. FORRISTAL, E. SUDORA, A. STITZEL, N.C. DAVIS, C.D. WEST:
Serum C'3 lytic system in patients with glomerulonephritis.
Science 164 (1969) 436-437.
- STEINER, J.W., H.Z. MOVAT, E.R. YENDT, R.J. SLATER:
Studies on chronic glomerulonephritis. I. The fine structure of the intracapillary alterations of the glomerula.
Can. Med. Ass. J. 86 (1962) 153-167.
- STEJSKAL, J., C.L. PIRANI, M. OKADA, N. MANDALENAKIS, V.E. POLLAK:
Discontinuities (gaps) of the glomerular capillary wall and basement membrane in renal diseases.
Lab. Invest. 28 (1973) 149-169.
- STIEHM, E.R., C.W. TRYGSTAD:
Split products of fibrin in human renal disease.
Amer. J. Med. 46 (1969) 774-786.
- STRIFE, C.F., P.T. McENERY, A.J. McADAMS:
Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane.
Clin. Nephrol. 7 (1977) 65-72.
- STRUNK, S.W., W.S. HAMMOND, E.P. BENDITT:
The resolution of acute glomerulonephritis. An electron microscopic study of four sequential biopsies.
Lab. Invest. 13 (1964) 401-429.
- SUN, S.C., C.H. LAI, S.T. CHEN, B.T. SCHAEFFER:
Evolution of chronic glomerulonephritis induced in mice by ECHO-9 and Coxsackie B₁ viruses.
J. Path. 104 (1971) 53-57.
- TAKEBAYASHI, S., W. GIESE, G. MANITZ, W. MÜNNINGHOFF, H. THEMANN:
Feinstrukturelle Aspekte der menschlichen Glomerulonephritis.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 353 (1971) 141-168.

THOENES, G.H.:

Die Immunhistologie der Glomerulonephritis. Mittler zwischen Pathogenese und Morphologie.
Klin. Wschr. 51 (1973) 739-747.

THOENES, G.H., B. STENGLEIN:

Die Immunhistologie der Glomerulonephritis.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80 (1974) 832-841.

THOENES, G.H.:

The immunohistology of glomerulonephritis - distinctive marks and variability.
In: Current Topics in Pathology 61. Glomerulonephritis.
Edit.: Grundmann, E.
Springer-Verlag: Berlin - Heidelberg - New York 1976.

THOENES, W.:

Feinstrukturen des normalen und des funktionsgestörten Nephron.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 49 (1965) 14.

THOENES, W.:

Neuere Aspekte der normalen und pathologischen Feinstruktur des Glomerulus. Mit besonderer Berücksichtigung der chronischen Glomerulonephritis und der Amyloidose.
Hippokrates 40 (1969) 609-617.

THOENES, W.:

Pathohistologische Systematik der Glomerulonephritis - unter besonderer Berücksichtigung klinischer Aspekte.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1 (1973) 199-208.

THOENES, W., H.J. RUMPELT, D. ANDERS:

Formen der Glomerulonephritis bei nephrotischem Syndrom.
In: 6. Freiburger Tagung über Nephrologie
Herausg.: Kluthe, R., D. Oechslen.
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1974.

THOENES, W., D. FROHNEBERG:

Zur Nosologie der mesangialen Glomerulonephritis.
In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979
Herausg.: Gessler, U., D. Seybold
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.

THOENES, W.:

Pathologie der Glomerulonephritiden.
In: Klinische Nephrologie
Herausg.: Losse, H, E. Renner
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1982.

THOMPSON, R.A.:

IgG 3 levels in patients with chronic membranoproliferative glomerulonephritis.
Brit. Med. J. 1 (1972) 282-284.

TIDDENS, H.A.W.M.:

Das nephrotische Syndrom.
Päd. Fortbildungskurse 27 (1970) 22-34.

TONIETTI, G., M.B.A. OLDSTONE, F.J. DIXON:

The effect of induced chronic viral infections on the immunologic diseases of New Zealand mice.
J. Exp. Med. 132 (1970) 89-109.

TRAVIS, L.B., C.W. DAESCHNER, W.F. DODGE:

"Idiopathic" hematuria.
J. Pediat. 60 (1960) 24-32.

- TRESER, G., M. SEMAR, M. McVICAR, M. FRANKLIN, A. TY, I. SAGEL, K. LANGE:
Antigenic streptococcal components in acute glomerulonephritis.
Science 163 (1969) 676-677.
- TRESER, G., Th. EHRENREICH, R. ORES, I. SAGEL, E. WASSERMAN, K. LANGE:
Natural history of "apparently healed" acute poststreptococcal glomerulonephritis in children.
Pediatrics 43 (1969) 1005-1017.
- TRUMP, B.F., E.P. BENDITT:
Electron microscopic studies of human renal disease. Observations of normal visceral glomerular epithelium and its modification in disease.
Lab. Invest. 11 (1962) 753-781.
- UNANUE, E.R., F.J. DIXON:
Experimental glomerulonephritis: Immunological events and pathogenetic mechanisms.
Advances Immunol. 6 (1967) 1-90.
- UNANUE, E.R., F.J. DIXON, J.D. FELDMAN:
Experimental immunological diseases of the kidney.
In: Textbook of Immunopathology.
Edit.: Miescher, P., H.J. Müller-Eberhard
Grune & Stratton: New York 1968.
- VALDES, A.J., F.G. GERMUTH:
The significance of mesangial alterations in immune complex disease.
Fed. Proc. 27 (1968) 246.
- VALLOTA, E.H., J. FORRISTAL, R.E. SPITZER, N.C. DAVIS, C.D. WEST:
Characteristics of a non-complement-dependent C 3-reactive complex formed from factors in nephritis and normal serum.
J. Exp. Med. 131 (1970) 1306-1324.
- VALLOTA, E.H., J. FORRISTAL, R.E. SPITZER, N.C. DAVIS, C.D. WEST:
Continuing C3 breakdown after bilateral nephrectomy in patients with membrano-proliferative glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 50 (1971) 552-558.
- VAN ACKER, K.J., J. VAN DEN BRANDE, H. VINCKE:
Membranous-proliferative glomerulonephritis.
Helv. Paed. Acta 25 (1970) 204-218.
- VAN DAMME, B., Y. VANRENTERGHEM, P. MICHIELSEN:
Clinicopathological correlations in membranous glomerulopathy.
In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979.
Herausg.: Gessler, U., D. Seybold
Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.
- VASSALLI, P., R.T. McCLUSKEY:
The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis.
Amer. J. Path. 45 (1964) 653-677.
- VASSALLI, P., R.T. McCLUSKEY:
The pathogenic role of fibrin deposition in immunologically induced glomerulonephritis.
Ann. NY Acad. Sci. 116 (1964) 1052-1062.
- VASSALLI, P., R.T. McCLUSKEY:
The coagulation process and glomerular disease.
Amer. J. Med. 39 (1965) 179-183.

VAZQUEZ, J.J.:

Pathogenesis of some forms of experimental glomerulonephritis and their relation to human glomerulonephritis.

In: The Kidney.

Edit.: Mostofi, F.K., D.E. Smith

Williams & Wilkins: Baltimore 1966.

VERNIER, R.L., M.G. FARQUHAR, J.G. BRUNSON, R.A. GOOD:

Chronic renal disease in children: correlation of clinical findings with morphologic characteristics seen by light and electron microscopy.

J. Dis. Child. 96 (1958) 306-343.

VERNIER, R.L., H.G. WORTHEN, L.W. WANNAMAKER:

Renal biopsy studies of the acute exacerbation in glomerulonephritis.

Amer. J. Dis. Child. 98 (1959) 653-654.

VOLHARD, F., Th. FAHR:

Die Brightsche Nierenkrankheit - Klinik, Pathologie und Atlas. Springer-Verlag: Berlin 1914.

WARD, P.A., C.G. COCHRANE, H.J. MÜLLER-EBERHARD:

Further studies on the chemotactic factor of complement and its formation in vivo.

Immunology 11 (1966) 141-153.

WARDLE, E.N.:

Study of the effects of possible toxic metabolites of uremia on red cell metabolism.

Acta haemat. 43 (1970) 129-137.

WEHNER, H.:

Zur Frage der glomerulären Zellproliferation bei akuter membranöser Glomerulonephritis.

Verh. Dtsch. Ges. Path. 52 (1968) 288-293.

WEHNER, H.:

Morphologische Methoden in der Routinediagnostik der Nierenpathologie (Glomerulonephritis).

Beitr. Path. 141 (1970) 402-403.

WEHNER, H., F. FEURER, I. WEHNER:

Histometrical glomerular studies on the kidneys in multiple myeloma and in acute membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis).

Path. Eur. 6 (1971) 422-432.

WEHNER, H., A. BOHLE:

The structure of the glomerular capillary basement membrane in diabetes mellitus with and without nephrotic syndrome.

Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 364 (1974) 303-309.

WEINGARD, D., H. SARRE:

Klinisch-morphologische Korrelationen und Prognose der Glomerulonephritiden.

In: Nierenkrankheiten. Herausg.: Sarre, H.

Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1976.

WEINGARD, D., H. SARRE, R. KLUTHE:

Korrelation von Klinik, Histologie und Lebensprognose bei Glomerulonephritiden.

In: Glomerulonephritis. Internat. Symposium Nürnberg 1979.

Herausg.: Gessler, U., D. Seybold

Thieme-Verlag: Stuttgart - New York 1980.

- WERTHEIM, A.R., J.D. LYTTLE, E.N. LOEB, D.P. EARLE, B.C. SEEGAL,
D. SEEGAL:
The association of type specific hemolytic streptococci with
acute glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 32 (1953) 359-363.
- WEST, C.D., A.J. McADAMS, J.M. McCONVILLE, N.C. DAVIS, N.H.
HOLLAND:
Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic)
glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics.
J. Pediat. 67 (1965) 1089-1112.
- WEST, C.D., A.J. McADAMS, J.D. NORTHWAY:
Focal glomerulonephritis in children. Histopathology and clinical
observations.
J. Pediat. 73 (1968) 184-194.
- WEST, C.D., S. WINTER, J. FORRISTAL, N.C. DAVIS:
Effect of ageing of serum on consumption of antibody by beta
1G-globulin determinants: evidence for circulating breakdown
products in glomerulonephritis.
Clin. Exp. Immunol. 3 (1968) 57-62.
- WEST, C.D., R.E. SPITZER:
Deviations in the complement system and chronic glomerulonephritis.
J. Pediat. 78 (1971) 191-193.
- WHITE, R.H.R.:
Hypocomplementaemia and progressive glomerulonephritis.
Arch. Dis. Child. 43 (1968) 746.
- WHITE, R.H.:
Epimembranous nephropathy.
Lancet 2 (1969) 746.
- WHITE, R.H.R., E.F. GLASGOW, R.J. MILLS:
Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood.
Lancet 1 (1970) 1353-1359.
- WILLIAMS, D.G., J.A., CHARLESWORTH, P.J. LACHMANN, D.K. PETERS:
Role of C3b in the breakdown of C3 in hypocomplementemic
mesangiocapillary glomerulonephritis.
Lancet 1 (1973) 447-449.
- ZABRISKIE, J.B.:
The role of streptococci in human glomerulonephritis.
J. Exp. Med. 134 Suppl (1971) 180s-192s.
- ZINGG, E.:
Vergleichende pathologisch-anatomische und klinische Untersuchungen
an 100 Fällen von diffuser Glomerulonephritis.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 333 (1960) 294-310.
- ZOLLINGER, H.U.:
Die diffuse, chronische Glomerulonephritis mit Vorherrschen
des nephrotischen Einschlags (intrakapilläre Form).
Schweiz. Med. Wschr. 12 (1950) 300-303.
- ZOLLINGER, H.U.:
Die pathologische Anatomie glomerulärer Erkrankungen im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 117 (1969) 311-329.

ZOLLINGER, H.U., F. GABOARDI:

Verzögerte Heilung einer diffusen intra- und extrakapillären Glomerulonephritis mit IgA-Depots. Klinische, licht-, elektronen- und immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Sequenzbiopsien.

Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 354 (1971) 349-360.

ZOLLINGER, H.U.:

Heutiger Stand und Probleme der histologischen Beurteilung von Biopsien glomerulärer Erkrankungen.

Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1 (1973) 181-182.

ZOLLINGER, H.U., M.J. MIHATSCH:

Renal Pathology in Biopsy.

Springer-Verlag: Berlin - Heidelberg - New York 1978.



Anhang - Teil 1

A. Einteilungen der GN

1) Rein morphologisch orientierte Einteilungen der GN:
BERGER 1967 :

1. Glomérulo-néphrite extramembraneuse diffuse
2. Dégénérescence des membranes basales glomérulaires
3. Glomérulo-néphrites prolifératives avec dépôts denses au sein des basales
4. Dépôts fibrinoides intercapillaires
5. Glomérulo-néphrites focales nécrotiques chroniques
6. Lésions glomérulaires focales associées à des lésions glomérulaires minimes diffuses

HABIB 1970 :

A) Glomérulo-néphrites diffuses

1. extra-membraneuse
2. prolifératives
 - a. endocapillaire pure (avec ou sans exsudation)
 - b. membrano-prolifératives
 - c. lobulaire
 - d. endo- et extracapillaires type I, II, III

B) Glomérulo-néphrites focales

1. segmentaire et focale
2. hyalinose segmentaire et focale
3. fibrose glomérulaire globale et focale

C) Glomérulo-néphrites "chroniques" inclassables

CHURG 1970 :

1. Minimal changes
2. focal sclerosing glomerular lesions
3. diffuse proliferative GN
 - a. exudative
 - b. mesangial
 - c. focal
 - d. with crescents
 - e. membranoproliferative (mesangiocapillary)
4. membranous (extra- or epimembranous) nephropathy
5. advanced chronic GN

MOREL-MAROGER 1972 :

1. Minimal changes
2. membranous GN
3. diffuse proliferative and exudative GN
4. diffuse proliferative mesangial (non exudative) GN
5. membranoproliferative or mesangiocapillary GN
6. GN characterized by dense deposits within the glomerular basement membrane
7. diffuse GN with epithelial or fibroepithelial crescents
8. focal proliferative GN
 - a. with mesangial IgA
 - b. without IgA
9. focal sclerosing GN
10. glomerular lesions too advanced to be classified

KINCAID-SMITH and HOBBS 1972 :

1. Minor or minimal lesions on light microscopy
2. diffuse glomerular lesions
 - a. diffuse membranous GN
 - b. diffuse proliferative GN
 - b.1. diffuse endocapillary proliferative and exudative GN (with conspicuous increase in polymorphs)
 - b.2. diffuse endocapillary GN
 - b.3. diffuse mesangial proliferative GN
 - b.4. diffuse endocapillary and extracapillary GN
 - b.5. diffuse proliferative GN with focal and segmental mesangio-capillary changes
 - b.6. diffuse mesangiocapillary GN
 - b.7. diffuse mesangiocapillary GN with dense deposits in basement membranes
3. focal glomerular lesions
 - a. segmental and focal proliferative GN
 - b. segmental and focal hyalinosis
 - c. segmental and focal fibrosis or sclerosis
 - d. global and focal fibrosis or sclerosis
4. unclassified including late and unusual lesions

2) Morphologisch - klinische Einteilungen der GN

VOLHARD und FAHR 1914 :

A. Diffus - mit Hypertonie

1. akut

2. chronisch - ohne Niereninsuffizienz

3. Schrumpfnieren - mit Niereninsuffizienz

B. Fokal - ohne Hypertonie

1. akut

2. chronisch

ELLIS 1942 :

Typ I Hypertonische Verlaufsform mit Hämaturie und frühzeitiger Azotämie

Typ II Nephrotische Verlaufsform

BELL 1946 :

1. Acute hemorrhagic GN

2. exudative GN

3. proliferative GN

4. membranous GN

Mc GOVERN 1964 :

1. Subsiding acute diffuse proliferative GN

2. membrano-proliferative GN

3. nephrotic syndrome with the minimal lesion

4. focal sclerosing GN

5. diffuse membranous GN

ROTTER 1965 :

Akute diffuse postinfektiöse GN

subakute diffuse, in der Regel extrakapilläre GN

Typ I chronisch sklerosierende GN

chronisch latente fokale, axial-proliferative GN

subchronische lobuläre GN

chronische membranöse GN (diffus, seltener fokal)

Typ II genuine Lipoidnephrose mit sog. Minimalveränderungen
sog. Minimal-GN

sog. genuine Lipoidnephrose

gemischt membranöse und axial-proliferative GN

BOMLE 1969 :

Perakut	nekrotisierend	proliferativ	extrakapillär	vernar- bend
akut	membranös	proliferativ	exsudativ	Herd-
			hämorrhagisch	nephritis
postakut	perimembranös	proliferativ	lobulär	Herdne- phritis
chronisch	perimembranös	proliferativ	lobulär	Herd-
	sklerosierend	sklerosierend	sklerosierend	nephritis

ALLEN 1962 :

A. Diffuse GN

1. acute

a. proliferative

b. exudative

c. necrotizing

d. hemorrhagic

e. membranous (e. g., toxemia of pregnancy)

2. subacute

3. chronic

a. membranous (with edema)

b. lobular (with edema) "lipoid nephrosis"

c. sclerosing

B. focal GN

1. specific inflammatory

a. "wire-loop" GN of disseminated lupus erythematosus

b. focal necrotizing GN (so-called "embolic" or "endocarditic GN")

2. non specific inflammatory

a. focal non-suppurative GN

b. focal suppurative GN

BURKHOLDER and BRADFORD 1969 :

Proliferative GN

1. acute proliferative GN

2. progressive proliferative GN

3. mixed membranous and proliferative GN

4. chronic proliferative GN

5. stalk proliferative GN

6. focal proliferative GN

REICHEL, BOHLE und SCHALER 1973 :

1. Endokapilläre (akute) GN (Poststreptokokkentyp)
2. mesangioproliferative GN
 - a. ohne fokale Halbmondbildung
 - b. mit fokaler Halbmondbildung
3. minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrotisches Syndrom (minimal changes ohne nephrotisches Syndrom nach HABIB 1972)
4. minimal proliferierende interkapilläre GN mit neparotischem Syndrom
5. minimal proliferierende interkapilläre GN mit sog. fokaler Sklerose (hyalinose segmentaire et focale + fibrose glomérulaire globale et focale nach HABIB 1973)
6. Peri-, extra-, epimembranöse GN
7. membranoproliferative GN
 - a. einfache membranoproliferative GN
 - b. lobuläre Variante
- 8a. mesangio-proliferative GN mit diffuser Halbmondbildung (Typ III nach HABIB) rapid progressiv
- 8b. nekrotisierende GN rapid progressiv
9. exsudative GN
10. echte lobuläre GN
11. glomeruläre Herdnephritis (Typ Löhlein)

3) Immunologisch - morphologische Einteilungen der GN
MICHAEL 1973 :

CLASSIFICATION of the nephrotic syndrome

I. Immunologic glomerular capillary injury

A. presumed antigen-antibody complex disease

acute poststreptococcal GN, nephritis of lupus erythematosus, chronic membrano-proliferative GN, GN associated with certain infections, rapidly progressive GN, membranous glomerulopathy (with or without renal vein thrombosis), GN associated with certain malignancies, GN associated with certain drugs (e. g. penicillamine)

B. anti-GBM antibody disease

Goodpasture's disease, rapidly progressive GN

II. Mechanism of glomerular capillary alteration unknown:

A. Idiopathic nephrotic syndrome

1. with nil or minimal glomerular alteration
2. with mesangial proliferation
3. with glomerular sclerosis

B. Other causes

congenital and familial nephrosis, amyloidosis, diabetic nephropathy, chemicals (e. g. tridione and mercury), sickle cell anemia, Hodgkin's disease etc.

4) Morphologisch - Ätiologische Einteilungen der GN

THOENES 1973 :

A. Diffuse GN/ Glomerulopathien

1. nekrotisierende GN (rasch progressiv)
2. exsudative GN bzw. exsudativ-proliferative GN
3. proliferative GN
 - a. intra- und extrakapillär proliferativ (rasch progressiv)
 - b. mesangial- (bzw. endokapillär) proliferativ
 - c. membrano-proliferativ und lobulär
 - d. proliferativ-sklerosierend

4.(peri-) membranöse GN

5. Minimalveränderungen

B. Fokal-segmental akzentuierte GN/ Glomerulopathien

1. proliferative Form

- a. im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten (u. U. mit nekrotisierender Komponente), z. B. Purpura Schoenlein-Henoch, L. e. d., Goodpasture-Syndrom, Wegener Granulomatose
- b. noch unbekannter Natur ("idiopathisch")

2. sklerosierende Form

- a. fokal-segmental sklerosierende GN = focal sclerotic lesion, hyalinose segmentaire et focale
- b. im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten (z. B. M. BOECK)

5) Immunologisch - Ätiologische Einteilungen der GN

Mc CLUSKEY 1970 :

Human glomerular diseases apparently caused by immune complexes:

1. Diseases of known etiology
 - a. poststreptococcal GN

- b. GN associated with other bacterial infections: staphylococcal? pneumococcal ?, syphilis ?, bacterial endocarditis ?
- c. GN associated with malaria
- 2. Glomerular diseases associated with systemic diseases of unknown cause
 - a. lupus nephritis
 - b. nephritis with anaphylactoid purpura
 - c. nephritis in periarteriitis nodosa ?
 - d. nephritis in idiopathic "mixed" cryoglobulinemia ?
- 3. Primary glomerular diseases of unknown cause
 - a. membranous GN
 - b. membrano-proliferative GN
 - c. chronic sclerosing GN ?
 - d. unclassified glomerular diseases ?
 - e. IgA IgG nephropathy (BERGER)

MAINTZ 1972 :

I. Immunkomplex-Nephritiden:

A. GN mit bekannter Ätiologie:

nach Streptokokkeninfektionen, bei Serumenkrankheit, bei Malaria, Endokarditis, Lues, Pneumo- und Staphylokokkeninfektionen (z. B. von Kunststoffkathetern), Mumps, Varicellen, Vaccinia, Adenoviren, Echo 9, Coxsackie B3, bei persistierendem Australia-Antigen

B. GN im Rahmen von Systemerkrankungen: Nephritis bei Lupus erythematodes, bei M. Schoenlein-Henoch, Periarteriitis nodosa, Kryoglobulinämie, malignen Tumoren (Bronchial-Ca., M. Hodgkin, Lympho-Sarkom)

C. GN unbekannter Ätiologie:

membranöse GN, proliferative GN, membrano-proliferative, hypo-complementämische GN, fokale GN, IgA-IgG-Nephropathie (BERGER)

II. Anti-Basalmembran-GN:

A. Goodpasture-Syndrom

B. rasch progressive (perakute) GN in den meisten Fällen

C. in Ausnahmefällen: Lupusnephritis, Poststreptokokken-GN, chronische GN.

B. Morphologische, klinische, pathogenetische, Ätiologische und nosologische Kriterien und Korrelationen bei den GN-Typen in der Einteilung nach THOENES (modifiziert):

1.1. Akute exsudative GN

Die akute exsudative GN ist lichtmikroskopisch charakterisiert durch eine erhebliche Vergrößerung der Glomerula, eine Verbreiterung und Auflockerung der glomerulären Basalmembran, Weitstellung der Kapillarschlingen, massive Ansammlung polymorphkerniger Leukozyten in den Kapillarschlingen und im Kapselraum sowie ödematöse Auftreibung des Mesangium ohne Vermehrung der Mesangiumzellen (BOHLE et al. 1969).

Auffallend häufig tritt die akute exsudative GN nach Infekten des Respirationstrakts auf (MOREL-MAROGER et al. 1972).

Eine strenge Abgrenzung von der mesangial-proliferativen GN ist nicht möglich, da die reine Form der akuten exsudativen GN entweder nach kurzer Zeit ausheilt oder nur ein Übergangsstadium der mesangial-proliferativen GN darstellt.

Da immunhistologisch die akute exsudative GN nicht von frühen Stadien der mesangial-proliferativen GN zu unterscheiden ist, liegt die Vermutung nahe, daß die lichtoptisch unterschiedlichen morphologischen Bilder entweder auf einem Zeitfaktor, beispielsweise dem zeitlichen Ablauf der Ablagerung der Immunkomplexe, oder der Reaktionsfähigkeit der Mesangiumzellen beruhen.

Typisch für die Poststreptokokken-GN im akuten Stadium ist die Kombinationsform einer exsudativ-proliferativen GN (THOENES 1973).

Da sich jedoch die Streptokokken-Ätiologie nicht streng mit dem morphologischen Bild der akuten exsudativen GN gleichsetzen läßt, führen wir die akute exsudative GN zwar als morphologisch charakteristischen GN-Typ auf, fassen sie jedoch unter Berücksichtigung immunhistologischer, klinischer, pathogenetischer und ätiologischer Gesichtspunkte mit der diffusen proliferativen GN unter dem Begriff "mesangial-proliferative GN" zusammen.

1.2. Mesangial-proliferative GN

Synonyma: proliferative endokapilläre GN (HABIB et al. 1961), endotheliale Poststreptokokken-GN (CAMERON 1972), mesangio-proliferative GN ohne und mit fokaler Halbmondbildung (BOHLE et al. 1969, 1974), postakute proliferative GN (BOHLE et al. 1969), axial-proliferative GN (ROTTER 1965), diffuse chronisch sklerosierende GN (ALLEN 1962, McCLUSKEY 1970), chronic and stalk proliferative GN (BURKHODDER and BRADFORD 1969), diffuse proliferativ sklerosierende GN (THOENES 1973).

1) Histologie:

a) lichtoptisch: diffuse Proliferation der Mesangiumzellen und Vermehrung der Mesangium-Matrix, die zunächst läppchenzentral (= axial) beginnen, während die peripheren Kapillarschlingen längere Zeit unverändert bleiben (THOENES 1965, 1969, LAPP 1965). Gelegentlich setzt die Mesangiumzell-Proliferation nach einem akuten exsudativen Vorstadium mit Hyperämie und Leukocyten-Migration in das Mesangium ein (EARLE and JENNINGS 1959, 1961, TAKEBAYASHI et al. 1971, GLASGOW 1970). Die glomeruläre Basalmembran (GBM) ist zart, und erst in fortgeschrittenen Stadien erscheint sie in Zusammenhang mit erheblicher Matrixvermehrung lokal verdickt. In 10 - 30 % der Glomerula proliferieren zusätzlich die Epithelzellen (FISCHECH 1976).

b) elektronenoptisch: subepitheliale Depots ("humps"), außerdem können subendotheliale und intramembranöse Depots vorkommen sein (STRUNK et al. 1964, NEUSTEIN and DAVIS 1965, MOVAT et al. 1962, BENCOSEME and MORRIS 1967, FELDMAN et al. 1966). Die unterschiedliche Lokalisation der Depots ist wahrscheinlich auf eine Verlagerung der Depots im Verlauf der Erkrankung von der Außenseite der GBM in Richtung Mesangium (STEINER et al. 1962, SHIGEMATSU and KOBAYASHI 1971) zurückzuführen, andererseits könnten Immunkomplexe auf Grund eines höheren Molekulargewichts und anderer physiko-chemischer Faktoren auch primär subendothelial liegen bleiben (DIXON, FELDMAN and VAZQUEZ 1961, VALDES and GERMUTH 1968).

Häufig ist elektronenoptisch eine Fusion der Fußfortsätze erkennbar (FARQUHAR et al. 1957, FAITH and TRUMP 1966).

c) immunhistologisch: Für die akute mesangial-proliferative GN sind neben fein-granulären Immundepots größere, unregelmäßige Ablagerungen typisch, die den elektronenoptisch nachweisbaren humps (KIMMELSTIEL et al. 1962) an der Außenseite der GBM entsprechen (G.H. THOENES 1973, FEDERLIN und BÜCKLE 1974).

Die unregelmäßigen granulären Ablagerungen enthalten IgG, Beta-1C und Fibrin, gelegentlich zusätzlich diffus IgA (KINCAID-SMITH and HOBBS 1972, FISCH et al. 1970) und Fibrinogen. Dagegen besteht im chronischen Stadium der mesangial-proliferativen GN kein einheitliches Immunfluoreszenzmuster, die Ablagerungen können granulär oder linear sein. Während einer Remission sind sie in der Regel linear (FELDMAN et al. 1966). Im Gegensatz zu den diffusen Ablagerungen im akuten Stadium finden sich in fortgeschrittenen Stadien nur noch lokale Ablagerungen (LANGE et al. 1965). Mit der Progredienz einer mesangial-proliferativen GN nehmen die Fibrinogen-Ablagerungen zu (KOFFLER and PARONETTO 1965). Keine Unterschiede hinsichtlich Form und Verteilung der Beta-1C- und IgG-Ablagerungen bestehen zwischen der akuten exsudativen GN und dem frühen Stadium der mesangial-proliferativen GN.

d) histologischer Verlauf: Im Falle der Ausheilung einer akuten mesangial-proliferativen GN nimmt die Zahl der proliferierten Mesangiumzellen ab, und die neugebildete Mesangium-Matrix wird innerhalb von Wochen bis Monaten resorbiert (CHURG and GRISMAN 1976). Zunächst verschwinden die "humps" (STRUNK et al. 1964), später werden auch die Depots im Mesangium vermindert, wahrscheinlich durch enzymatische Lyse und die Phagocytose-Aktivität der Mesangiumzellen (DAVISON et al. 1973, TAKEBAYAS II et al. 1971, OSAWA et al. 1966).

Im Falle der Progredienz einer mesangial-proliferativen GN werden im weiteren Verlauf kollagene Fasern gebildet, die dann wahrscheinlich irreversibel sind (ZOLLINGER 1969, 1973).

2) Klinik:

a) Häufigkeit: Dieser GN-Typ kommt insgesamt am häufigsten vor, doch schwanken die Angaben über die Häufigkeit beträchtlich auf Grund der gerade bei diesem GN-Typ besonders divergierenden Zu-

ordnung bei den Einteilungen der GN (KLUTHE und SARRE 1976).

b) Geschlechts- und Altersverteilung: männlich : weiblich = 62 % : 38 % (REICHEL et al. 1973). Von 72 Fällen waren 46 männlich und 26 weiblich (FISCHBACH 1976).

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt über 3 : 1 bei der akuten proliferativen GN, dagegen ist das Verhältnis umgekehrt (Frauen : Männer = 2 : 1) bei der chronisch rezidivierenden mesangial-proliferativen GN (DODGE et al. 1968).

Das Erkrankungsalter liegt zwischen 2 und 62 Jahren (FISCHBACH 1976).

c) Symptomatik:

1. im akuten Stadium: Hypertonus, der sich in 1 bis 3 Wochen normalisiert, Lidödeme, Bradykardie, Kopfschmerz, Sehstörungen, Nausea infolge des Hirnödems. Gelegentlich nephritische Ek-lampsie mit tonisch-klonischen Krampfanfällen (SARRE 1976).

2. im fortgeschrittenen Stadium: Proteinurie in 100 % der Fälle, nephrotisches Syndrom in 83 %, Erythrocyturie in 67 %, Hypertonie in 50 %, Niereninsuffizienz in 67 % der Fälle (REICHEL et al. 1973, BECKER 1970).

In 2/3 der Fälle von unklarer Hämaturie und Proteinurie sind Hämaturie und Proteinurie die einzigen Symptome der mesangial-proliferativen GN (SARRE 1976).

Bei Kindern traten Niereninsuffizienz in 38,1 %, Hypertonie in 27,2 % der Fälle auf (HABIB 1970).

d) Labor-Parameter: In manchen Fällen liegt kein pathologischer Harnbefund vor (SARRE 1976).

In 72 - 95 % der Fälle von akuter exsudativer oder mesangial-proliferativer Poststreptokokken-GN sind die Serum-Complement-Spiegel erniedrigt (TRESER et al. 1969), häufiger als bei der mesangial-proliferativen GN ohne Streptokokkeninfekt in der Anamnese (COKER et al. 1972, ALPER et al. 1966).

In 50 Fällen von mesangial-proliferativer GN bei Kindern waren alle Labor-Parameter normal (FANCONI und GFELLER 1970)!

e) Verlauf: 1/3 der Fälle von akuter Poststreptokokken-GN werden chronisch (REUBI 1970). 2/3 der Fälle von mesangial-proliferativer GN verlaufen primär chronisch (REICHEL et al. 1973,

BOHLE 1976). 60 % der vasculären und 80 % der nephrotischen Verlaufsform sind primär chronisch (SARRE 1976). In 13 % der Fälle von mesangial-proliferativer GN handelt es sich um eine akute Exazerbation einer chronischen mesangial-proliferativen GN (DODGE et al. 1968, VERNIER et al. 1959). In ca. 60 % der Fälle von chronischer mesangial-proliferativer GN sind keine akuten Schübe bekannt (BECKER 1968); Exazerbationen sind also insgesamt eher selten (KUSHNER et al. 1961, JENNINGS and EARLE 1961, McCLUSKEY and BALDWIN 1963, McCrORY 1970).

Hinweise für die Beurteilung der Ausheilung bzw. Progredienz oder Persistenz sind noch am ehesten an Hand des Manifestationsalters und des initialen histologischen Befundes zu gewinnen (DODGE et al. 1972, ZOLLINGER 1973, BOHLE et al. 1969, KRUMHAR et al. 1971). Bei Kindern nimmt die Häufigkeit der Progredienz zum chronischen Stadium mit dem Manifestationsalter zu (BERG and RITLAND 1967, EDELMANN et al. 1964, BALDWIN et al. 1974, CHAPTAL et al. 1967).

f) Prognose: Bei Kindern und im Fall von Epidemien von akuter exsudativer oder mesangial-proliferativer GN bei jungen Erwachsenen heilen 95 % der Fälle aus (EARLE and JENNINGS 1959, TRESER et al. 1969, EARLE 1966). Eine akute mesangial-proliferative GN muß innerhalb von ein bis zwei Jahren ausgeheilt sein, andernfalls wird sie chronisch. Bei einer morphologischen und klinischen Ausheilung ist eine erneute Exazerbation sehr selten (EARLE and JENNINGS 1959). Günstig ist die Prognose im Fall der Ausheilung einer Poststreptokokken-GN (FISCHBACH und BOHLE 1974), schlechter ist die Prognose bei der mesangial-proliferativen GN ohne Streptokokkeninfekt in der Anamnese (BURKHOLDER and BRADFORD 1969). Abgesehen von den Fällen mit zusätzlichen Komplikationen besteht prognostisch kein Unterschied zwischen der akuten exsudativen und der akuten mesangial-proliferativen GN. Letztere ist jedoch häufiger mit Hypertonie verbunden. Die Hypertonie ist in erster Linie verantwortlich für die Verschlechterung des klinischen und morphologischen Verlaufs (FISCHBACH 1976).

Eine ungünstige Prognose haben etwa 30 % der sporadischen Fälle

bei Erwachsenen und 10 % bei Kindern (EARLE 1967).

Primär chronischer Verlauf ist prognostisch ungünstiger als ein akuter Beginn (SARRE 1976).

g) Therapieansprechbarkeit: MICHIELSEN et al. (1969) fanden bei 6 Patienten eine Besserung des morphologischen Befundes unter der Behandlung mit Indometacin. HABIB and KLEINKNECHT (1971) berichteten zum größten Teil über Resistenz gegenüber Steroiden. Nach FISCHBACH (1976) haben weder Steroide, Indometacin noch Immunsuppressiva einen günstigen Einfluß auf klinischen oder morphologischen Verlauf.

h) Differential-Diagnose: Die Differentialdiagnose gegenüber der fokal-segmental proliferativen GN ist klinisch möglich durch Serum-Complement-Bestimmung, da bei der fokal-segmental proliferativen GN das Serum-Complement stets normal ist (RAPOPORT et al. 1970).

3) Pathogenese:

a) formal: Bei der akuten exsudativen und der akuten mesangial-proliferativen GN sind nach etwa einer Woche alle Basalmembranen der Glomerula mit Antikörpern und Complement bedeckt bei gleichzeitig rapidem Abfall der Serum-Complement-Spiegel (LANGE und TRESER 1970, ANDRES et al. 1963, 1966). Der Grad der Schädigung der GBM und der Reaktion des Mesangium ist abhängig von der Größe der Immunkomplexe, der Antigen-Antikörper-Relation (COCHRANE 1971, DIXON et al. 1961, DIXON 1965, 1968), der Chemotaxis neutrophiler Granulocyten (KELLER and SORKIN 1968, COCHRANE 1969, WARD et al. 1966), der Freisetzung vasoaktiver Amine aus aggregierten Thrombocyten (HENSON and COCHRANE 1969, HENSON 1971, COCHRANE et al. 1965), ferner der sekundären Beteiligung des Gerinnungssystems vor allem durch Ablagerung von Fibrinogen (VASSALLI and McCLUSKEY 1964, 1965, HUMAIR et al. 1969, KNIKER and COCHRANE 1965, KANTOR 1965).

Die quantitative Bedeutung der einzelnen Faktoren für den jeweiligen GN-Typ ist noch nicht zu übersehen (ROTHER 1973, HAWKINS and COCHRANE 1968, DIXON 1967, EDGINGTON 1974).

b) kausal: Bei der akuten Poststreptokokken-GN induzieren Antigene in der Plasmamembran von bestimmten Streptokokken-

Stämmen die Produktion von Antikörpern (TRESER et al. 1969, 1970, LANGE et al. 1969, KRAUSE 1963). Diese Antikörper sind entweder kreuzreaktiv mit Bestandteilen der GBM (MARKOWITZ and LANGE 1964, BATTIFORA and MARKOWITZ 1969, C.F. LANGE 1969), oder Nieren-siweiß wird durch die Streptokokken-Infektion derartig verändert, daß es als Antigen die Produktion autologer Anti-Nieren-Antikörper auslöst (SCHWENTKER and COMPTON 1939, K. LANGE 1960, RAPAPORT et al. 1969, McPHAUL and DIXON 1969). Gegen diese Annahme sprechen die in den meisten Fällen nachweisbaren granulären Ablagerungen entsprechend der Ablagerung von Immunkomplexen. Die Progredienz bzw. Persistenz einer mesangial-proliferativen GN nach dem Typus der Immunkomplex-GN ist möglicherweise durch die Existenz veränderter Immunglobuline zu erklären, die als Antigene zusammen mit den spezifischen Antikörpern die biologischen Eigenschaften von Immunkomplexen besitzen (McINTOSH et al. 1970, 1972). In diesem Fall handelte es sich um eine autologe Immunkomplex-GN (EDGINGTON et al. 1967). Ein kleinerer Teil der fortgeschrittenen mesangial-proliferativen GN verläuft als Anti-Basalmembran-GN. Diesen Fällen liegen möglicherweise Autoimmunmechanismen zugrunde (ROTHER 1971, McPHAUL and DIXON 1969, LERNER et al. 1969), auch zelluläre Immunprozesse könnten beteiligt sein (MAHIEU et al. 1972, BENDIXEN 1968, MACANOVIC et al. 1972, ROCKLIN et al. 1970). Bei manchen Fällen chronischer mesangial-proliferativer GN sind möglicherweise genetische und immunologische Prädispositionen pathogenetisch bedeutsam, beispielsweise verzögerte Immunität gegen Streptokokken-Membranen (SMITH et al. 1974, ZABRISKIE 1971).

4) Ätiologie: Auslösende Streptokokkeninfekte: Tonsillitis, Sinusitis, Otitis, Erysipel, Impetigo (SARRE 1976).

Bei 44 % der Fälle waren Infekte des Respirationstrakts bekannt (HABIB 1970), in 21 % der Fälle vorausgegangene Streptokokken-Infekte anamnestisch erfaßt.

Aus der Länge des Intervalls zwischen Infekt und GN läßt sich kein Rückschluß auf die Art der Infektion ziehen, da ähnliche Intervalle bei bakteriellen und viralen Infekten vorkommen

(SARRE 1969). Geklärt ist die Ätiologie bei der akuten Poststreptokokken-GN (SEEGAL et al. 1965, MICHAEL et al. 1966, TRESER et al. 1970, ZABRISKIE 1971). Als nephritogen erwiesen sich nur einzelne Serotypen (1,4,12,49) von A-Streptokokken nach LANCEFIELD (RAMMELKAMP and WEAVER 1953, WERTHEIM et al. 1953, BECKER and MURPHY 1968). In welchem Umfang den mesangial-proliferativen GN eine Virusätiologie (JENSEN 1967) bzw. Autoimmunphänomene zugrunde liegen, ist gegenwärtig nicht zu beurteilen. Daß Virusinfekte in vielen Fällen ätiologisch bedeutsam sind, ist naheliegend, zumal die Zahl der Erkrankungen mit progredienter mesangial-proliferativer GN trotz intensiver frühzeitiger Behandlung der Streptokokkeninfekte kaum rückläufig ist (RENNER et al. 1969, PERLMAN 1965, BURCH and SUN 1968, SUN et al. 1971, TONIETTI et al. 1970).

5) Nosologie: Eine nosologische Entität scheint sich bei der akuten exsudativen und der akuten mesangial-proliferativen GN abzuzeichnen, bei der zwar keine einheitliche Ätiologie besteht, aber hinsichtlich klinischem Verlauf, Immunfluoreszenzmuster und Pathogenese typische Charakteristika gegeben sind (G.H. THOENES 1976). Weitgehend ungeklärt ist die Beziehung der primär chronisch verlaufenden mesangial-proliferativen GN und der chronischen mesangial-proliferativen GN, die sich aus einer akuten GN entwickelt hat. Möglicherweise handelt es sich dabei um prognostisch, klinisch und auch pathogenetisch unterschiedliche GN-Typen (SARRE et al. 1971, KLUTHE 1973, HUTT and SOMMERS 1963).

6) Korrelationen:

a) Histologie - Symptomatik: Enge Beziehungen ergeben sich zwischen Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin und Tubulusveränderungen, nicht dagegen zwischen glomerulären Veränderungen und klinischen Parametern (RISDON et al. 1968, HEPTINSTALL 1966). Trotz erheblicher glomerulärer Veränderungen ist die Nierenfunktion oft normal (NEUSTEIN and DAVIS 1965). Andererseits sind häufig bei der akuten Poststreptokokken-GN immunfluoreszenzoptisch noch Veränderungen nachweisbar, während lichtmikroskopisch, elektronenoptisch und klinisch normale Be-

funde vorliegen (BLÄZER et al. 1972, ASAMER et al. 1969, BURKHOLDER 1968, DRUMMOND et al. 1966). Umgekehrt sind immunhistologisch bereits geringere Veränderungen als mit Hilfe der Lichtmikroskopie nachweisbar (TRESER et al. 1969).

b) Histologie - Verlauf: Auch bei erheblicher diffuser Mesangiumzell-Proliferation ist eine völlige Ausheilung noch möglich (HAMBURGER et al. 1973). Nach BALDWIN et al. (1974) sind die Veränderungen irreversibel, wenn

1. histologisch Sklerosierung mit partieller oder vollständiger Obliteration der Schlingenlumina vorliegt,
2. klinisch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) reduziert, das Serum-Kreatinin erhöht ist, und eine Hypertonie noch zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung besteht.

Mit Hilfe der Immunhistologie ist besser als mit Licht- und Elektronenmikroskopie auf den Aktivitätsgrad einer mesangial-proliferativen GN zu schließen (BERGQUIST et al. 1971, GRUPE 1971, FELDMAN et al. 1966, HADLEY and ROSENAU 1967).

Bei lichtoptisch geringgradigen Restveränderungen nach einer akuten mesangial-proliferativen GN läßt sich bei Symptombfreiheit im weiteren Verlauf erst nach Ablauf von fünf Jahren mit Sicherheit auf eine vollständige Ausheilung schließen (DODGE et al. 1972, SEYMOUR, SPARGO and PENSKA 1971, KUSHNER et al. 1961, LEWY et al. 1971). Solange noch IgG- und Complement-Ablagerungen immunfluoreszenzoptisch nachweisbar sind, kann keine Ausheilung angenommen werden (LANGE und TRESER 1970, TRESER et al. 1969, McCLUSKEY 1971).

c) Histologie - Prognose: Thrombi in den Schlingenlumina sowie fokale Halbmondbildung verschlechtern deutlich die Prognose (CHURG and GRISHMAN 1976). Dagegen ist der Aussagewert der Mesangiumzell-Proliferation und der Immunablagerungen für die Langzeitprognose sehr begrenzt (BURKHOLDER and BRADFORD 1969, PERLMAN et al. 1965, PIRANI and POLLAK 1967, ROY et al. 1969).

d) Labor-Parameter - Verlauf: Bei Kindern ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen ausgeheilten bzw. nicht geheilten Fällen von mesangial-proliferativer GN hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anti-Streptolysin-Titer (ASL) und Persistenz der

Proteinurie (DODGE et al. 1968). Bei Persistenz bzw. Progredienz der GN nimmt der ASL häufiger ab, während er bei Ausheilung häufig weiter ansteigt, möglicherweise entsprechend einer hohen Antikörper-Produktion (DIXON, FELDMAN and VAZQUEZ 1961). Hinsichtlich des weiteren Verlaufs besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen mit normalem und erniedrigtem Serum-Complement (WEST et al. 1965, 1968). Dagegen sprechen erhöhte Serum-Complement-Spiegel für eine schlechte Prognose (PETZ et al. 1968, GABRIEL et al. 1972).

Die fortlaufende Bestimmung von Fibrin-spalt-Produkten im Serum und Urin kann zur Beurteilung des Verlaufs und des Aktivitätsgrades beitragen (STIEHM and TRYGSTAD 1969, CLARKSON et al. 1971, MERSKEY et al. 1967). In den Fällen von mesangial-proliferativer GN, in denen Kryoglobuline auftreten, ergaben sich Hinweise auf eine Korrelation zwischen Persistenz der Kryoglobuline und klinischer und histologischer Progredienz, während bei Remissionen Kryoglobuline nicht nachweisbar sind (McINTOSH et al. 1970, PIROFSKY et al. 1969, BAILEY et al. 1972).

e) Symptomatik - Prognose: Bei der Kombination von Proteinurie und pathologischem Narnsediment wie bei der Kombination von Proteinurie und anhaltender Blutdruckerhöhung wird eine mesangial-proliferative GN meist chronisch (SARRE und GAIR 1952). Die Lebenserwartung ist bei einer chronischen mesangial-proliferativen GN mit Hypertonie wesentlich niedriger als ohne Hypertonie (SARRE et al. 1971, SARRE 1972, SALZMANN et al. 1974). Rest-Proteinurie bei normaler Clearance über einen längeren Zeitraum spricht für eine gute Prognose bzw. Defektheilung (SARRE 1976).

Wahrscheinlich läßt sich vom Schweregrad der Symptomatik im Initialstadium einer akuten mesangial-proliferativen GN nicht auf die Langzeitprognose schließen (ZOLLINGER 1950, JENNINGS and EARLE 1961, BALDWIN et al. 1974). Auch monosymptomatischen mesangial-proliferativen GN liegen häufig schwere chronisch-progrediente Verlaufsformen zugrunde (SARRE 1972).

Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen eine mehr als 2 Tage anhaltende Anurie prognostisch sehr ungünstig ist, erholen sich

Kinder auch noch nach länger erhaltender Oligo- oder Anurie (FANCONI und GELLER 1970).

f) Symptomatik - Ätiologie: Häufiger als bei der Gesamtzahl der mesangial-proliferativen GN kommen vasculäre Verlaufsformen bei der mesangial-proliferativen GN mit einem Streptokokkeninfekt in der Anamnese vor (SARRE 1976).

7) Beziehungen zu experimentellen GN:

Ähnliches experimentelles Analog zur akuten Poststreptokokken-GN ist die GN bei akuter Serum-Krankheit (MICHAEL et al. 1966), ausgelöst durch Injektion von Rinder-Serum-Albumin (CHASE 1967, ANDRES et al. 1963, DIXON, FELDMAN and VAZQUEZ 1961, DIXON et al. 1971, DREESMAN and GERMUTH 1972). Bei experimentellen GN kommt "humps" in ähnlicher Verteilung wie bei der akuten Poststreptokokken-GN nur bei der GN bei akuter Serum-Krankheit vor (KIMMELSTIEL et al. 1967, GERMUTH et al. 1967). Lichtoptisch sind die akute Poststreptokokken-GN und die GN bei akuter Serum-Krankheit nicht zu unterscheiden (RICH et al. 1956). Die Latenzperiode zwischen Infekt und Manifestation entspricht der Zeit bei der akuten Serum-Krankheit, in der zunehmend Antikörper gegen das injizierte Antigen gebildet werden (FELDMAN et al. 1966, UNANUE and DIXON 1967). Im Gegensatz zur Poststreptokokken-GN normalisiert sich jedoch bei der GN der akuten Serum-Krankheit rasch das histologische Bild (SEEGAL et al. 1965, FELDMAN et al. 1966). Während bei der Poststreptokokken-GN histologische Veränderungen noch 7 bis 15 Monate nach Beginn nachzuweisen sind. Außerdem verläuft die akute Poststreptokokken-GN auch klinisch häufig schwerer als die GN bei akuter Serum-Krankheit (McCLUSKEY and VASSALLI 1969). Bei der akuten Serum-Krankheit können Individuen mit geringer Antikörper-Produktion eine persistierende GN entwickeln (VAZQUEZ 1966). Bisher gibt es allerdings keinen Beweis, daß auch bei der akuten Poststreptokokken-GN in manchen Fällen der Übergang in einen chronisch persistierenden Verlauf auf einer geringen Antikörperbildung beruht.

Für die chronische mesangial-proliferative GN ist ein experimentelles Analogon bisher nicht bekannt. Nicht geklärt ist ferner, unter welchen Voraussetzungen eine chronische mesangial-proli-

ferative GN als Immunkomplex- bzw. als Anti-Basalmembran-GN verläuft (DIXON 1965, ROTHER 1969, McPHAUL and DIXON 1970, LERNER et al. 1970).

8) Übergang in einen anderen GN-Typ:

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus der experimentellen GN-Forschung, nach denen der morphologische GN-Typ von der Menge einer injizierten Menge Fremdprotein abhängig sein kann (BOSS et al. 1968, DIXON 1967, McCLUSKEY and VASSALLI 1969, UNANUE and DIXON 1967), wäre der Übergang von einer proliferativen in eine perimembranöse GN in seltenen Fällen denkbar (beschrieben von RICHET et al. 1974).

1.3. Intra- und extrakapillär proliferative GN

Synonyma: subakute GN (VOLIARD 1914), rapidly progressive GN (ELLIS 1942, BACANI et al. 1968, HEPTINSTALL 1966), perakute GN (BOULE et al. 1969), progressive proliferative GN (BURKHOLDER and BRADFORD 1969), GN with extensive epithelial crescents (CAMERON et al. 1970), mesangioproliferative GN mit diffuser Halbmondbildung (REICHEL et al. 1973).

1) Histologie:

a) lichtoptisch: diffuse Proliferation von Mesangium- und Epithelzellen. Halbmonde in 60-95 % der Glomerula, vorwiegend zellulär, später fibrös. In fast allen Glomerula in unterschiedlichem Grade Nekrosen, neutrophile Granulozyten und Fibrinablagerungen (LEWIS et al. 1971). Keine Gefäßveränderungen, höchstens bei Dialyse in späteren Stadien (FISCHBACH 1976).

Nach HABIB (1970) kann man 3 Typen unterscheiden:

Typ I: segmental fibröse Halbmonde mit Kapselsynechien

Typ II: diffus fibröse und epitheliale Halbmonde

Typ III: 80 - 100 % der Glomerula haben epitheliale Halbmonde, die den Kapselraum fast vollständig einnehmen.

b) elektronenoptisch: nur geringe Mesangiumzell-Proliferation. Subendotheliale elektronendichte Depots; beim Poststreptokokken-Typ subepitheliale "dumps". Defekte in der glomerulären Basalmembran ("gaps") in fast allen Fällen (MORITA et al. 1973, MIN et al. 1974, STEJSKAL et al. 1973).

c) immunhistologisch: Einteilung elektronenoptisch und immunfluoreszenzmikroskopisch (nach RICHARDSON et al. 1970):

- 1) poststreptococcal
- 2) non-poststreptococcal
- 3) anti-BM-type

Beim Immunkomplex-Typ unregelmäßige granuläre Ablagerungen, beim Anti-BM-Typ lineare Ablagerungen von IgG, seltener C3, IgM und IgA (LEWIS et al. 1971, G.H. THOENES 1976). Typisch sind fokale oder diffuse Ablagerungen von Fibrinogen, die gelegentlich auch isoliert vorkommen, nämlich in den Halbmonden, in endomembranösen Depots und in nekrotisierten Abschnitten (MOREL-MAROGER et al. 1972). Die C3-Ablagerungen sind grobschollig, irregulär entlang der GBM und im Mesangium lokalisiert. Streifige Fibrinablagerungen sind vor allem in den Halbmonden zwischen den proliferierenden Zellen nachweisbar (VASSALLI and McCCLUSKEY 1964, SARRE 1976).

d) histologischer Verlauf: Zelluläre Halbmonde, die sich innerhalb weniger Tage bilden (CHURG and GRISHMAN 1976), werden schnell umgewandelt in gemischt fibro-zelluläre Halbmonde (SEYMOUR et al. 1971). Durch die allmähliche Zunahme des fibrösen Anteils der Halbmonde werden Mesangium- und Epithelzellen innerhalb von Wochen bis Monaten komprimiert.

Allerdings können sogar Halbmonde wieder verschwinden (REICHEL et al. 1974); in Serienbiopsien waren in einigen Fällen Halbmonde später nicht mehr nachweisbar (GALLO und NOLTENIUS 1971).

2) Klinik:

a) Häufigkeit: relativ seltenes Krankheitsbild - sehr unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit.

b) Geschlechts- und Altersverteilung: Überwiegend beim männlichen Geschlecht im 2. - 3. Lebensjahrzehnt (SARRE 1976), häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen (HABIB and KLEINKNECHT 1971, REICHEL, BOHLE und SCHELER 1973). Typ II (nach HABIB) ist viel häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen (BOHLE 1976).

Goodpasture-Syndrom zum Vergleich: zu 90 % beim männlichen Geschlecht, 85 % vor dem 30. Lebensjahr (SARRE 1976), der Altersgipfel liegt beim Goodpasture-Syndrom in jüngerem Lebensalter

als bei der intra- und extrakapillär proliferativen GN (MOSTOFI et al. 1971).

c) Symptomatik: immer Hämaturie, in 88 % in Kombination mit Proteinurie (BONLE et al. 1969, LEWIS et al. 1971). Häufig Ödeme und Hypertonie mit Augenhintergrundsveränderungen (SARRE 1972); meist schon zu Beginn Oligurie oder Anurie (WEINGARD und SARRE 1976), gelegentlich schwere Azidose, Perikarditis, fluid lung (SARRE 1976), fast immer Niereninsuffizienz (96,2 %) und Hypertonie (81,4 %) nach HABIB (1970).

d) Labor-Parameter: Serum-Complement und Anti-Streptolysin-Titer sind normal beim Anti-BM-Typ (LEWIS et al. 1971, POLLAK and MENDOZA 1971), unterschiedlich bei den Immunkomplex-Typen. Meist hochgradige Proteinurie, im Urin stets massenhaft Erythro-, Leukocyten und granulierte Zylinder (SARRE 1976). Die GFR ist stark reduziert, das Serum-Kreatinin erhöht (BONLE et al. 1969).

e) Verlauf: Dauer bei den Typen, die nicht nach einem Streptokokkeninfekt auftreten: 5 - 27 Wochen (BACANI et al. 1968). Tod in wenigen Wochen bis Monaten im urämischem Coma (SARRE 1976) hohe Rezidivquote ohne Remissionen beim Anti-BM-Typ sowie beim Immunkomplex-Typ, der nicht nach Streptokokkeninfekt auftritt (LEWIS et al. 1971). Dagegen ist beim Poststreptokokken-Typ Ausheilung sogar dann möglich, wenn 75 % der Glomerula Halbmonde aufweisen (CHURG and GRISMAN 1976). Perakuter Verlauf ist selten bei Kindern (DIEKMANN et al. 1972).

f) Prognose: wesentlich ungünstiger als bei der diffusen mesangial-proliferativen GN. Durchschnitts-Todesalter: 32 Jahre. Etwas besser als beim Anti-BM-Typ ist die Prognose beim Immunkomplex-Typ und bei Fehlen von Nekrosen (BONLE 1976, SARRE 1976). Besserung und Heilung sind möglich bei:

1) Streptokokken-Ätiologie

2) fehlenden Nekrosen

3) beim Immunkomplex-Typ (HABIB 1970, CAMERON 1972, LEONARD et al. 1970).

g) Therapieansprechbarkeit: Experimentell lassen sich irreversible glomeruläre Veränderungen bei Kaninchen vermindern durch prophylaktische Gabe von Antikoagulantien (VASSALLI and

McCLUSKEY 1965)). Bei der intra- und extrakapillär proliferativen GN des Menschen sind dagegen Antikoagulantien, Immunsuppressiva und Steroide bisher erfolglos (DALLO und NOLENIUS) 1971. Heparin in Kombination mit Immunsuppressiva ist bezüglich seines experimentell nachgewiesenen inhibitorischen Effekts auf die Ablagerung von Fibrin bei der Behandlung der intra- und extrakapillär proliferativen GN noch sehr umstritten (SARRE 1976). Möglicherweise bedingt die Gabe von Immunsuppressiva während der Phase der ansteigenden Antikörper-Produktion durch einen relativen Antigen-Überschuß sogar eine Verschlechterung (MERRILL 1970). Für die Beherrschung der Urämie und damit für den Verlauf ist die rechtzeitige Peritonealdialyse ausschlaggebend.

a) Differentialdiagnose: Gelogentlich ist die Abgrenzung von einer chronischen diffusen mesangial-proliferativen GN in der Phase eines akuten Schubs mit ähnlicher klinischer Symptomatik schwierig; in manchen Fällen ist die Abklärung nur durch Nierenbiopsie möglich.

3) Pathogenese:

a) formal: Pathogenetisch bedeutsam sind neben einem immunologischen Mechanismus möglicherweise Gerinnungsprozesse (PAROZZETTO and KOPFLER 1965, VASSALLI and McCLUSKEY 1965).

Die Halbmondbildung beruht wahrscheinlich auf der Reaktion des Epithels auf Substanzen im Kapselraum, entsprechend der massiven Ansammlung von Fibrin (VASSALLI and McCLUSKEY 1964), d. h. es handelt sich um einen Organisationsprozeß des Fibrins im Kapselraum. Die morphologischen Veränderungen des Glomerulums beginnen wahrscheinlich mit der fokalen Auflösung der glomerulären Basalmembran (GBM). Mit der Zerstörung der GBM gelangen wahrscheinlich erst pathogen wirksame Substanzen in den Kapselraum (MORITA et al. 1973, UNANUE, DIXON and FELDMAN 1968).

Die relativ geringe Mesangiumzell-Proliferation bei diesem GN-Typ läßt auf eine geringe Phagocytose-Aktivität der Mesangiumzellen schließen (DAVISON et al. 1973). Möglicherweise werden durch Gerinnungsprozesse eher Zell-Proliferation und Sklerosierung ausgelöst, die Veränderungen der GBM dagegen eher durch

Immunreaktionen (VASSALLI and McCLUSKEY 1965). Nicht bekannt ist die Bedeutung der Akkumulation von Monocyten im Glomerulum und im Kapselraum (KONDO et al. 1972).

b) kausal: mögliche pathogenetische Mechanismen:

- 1) Freisetzung von Antigenen aus der GBM
 - 2) mit Bestandteilen der GBM kreuzreaktive nicht-renale Antigene
 - 3) antigene Determinanten in der Zellmembran der Streptokokken, kreuzreaktiv mit Bestandteilen der GBM (C.F. LANGE 1969, MARKOWITZ et al. 1970, 1971)
 - 4) durch ein Virus oder ein anderes Agens verändertes natives GBM-Antigen (LERNER et al. 1968, UNANUE and DIXON 1967).
- Möglicherweise haben Anti-BM-Antikörper primär keine pathogenetische Bedeutung, da trotz Nachweis von im Blut zirkulierenden Anti-BM-Antikörpern (McPHAIL and DIXON 1969) zunächst keine lineare Immunfluoreszenz vorliegt (SISSONS et al. 1974). Beim Anti-BM-Typ ist die Möglichkeit der Beteiligung der zellulären Immunisierung in Betracht zu ziehen (ROCKLIN et al. 1970).

4) Ätiologie:

Bei 1/3 Streptokokkeninfekte, 1/3 bei Systemerkrankungen wie anaphylaktoider Purpura, Goodpasture-Syndrom, Periarthritis nodosa, Wegenerscher Granulomatose, 1/3 mit unbekannter Ätiologie (HABIB 1970). Nach POLLAK and MENDOZA (1971) ist der Anteil des Poststreptokokken-Typs wesentlich geringer, höher dagegen der Anteil von GN mit unbekannter Ätiologie.

5) Nosologie:

Es handelt sich um eine besondere morphologische, in geringerem Maße auch klinische Entität (BACANI et al. 1968), nicht dagegen in pathogenetischer und Ätiologischer Hinsicht.

6) Korrelationen:

a) Histologie - Symptomatik: Möglicherweise besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Halbmondbildung und dem Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz (FISCHBACH 1976).

b) Histologie - Prognose: Im Fall einer akut verlaufenden GN spricht eine größere Zahl von fibro-epithelialen Halbmonden für eine schlechte Prognose (ELLIS 1942, McCLUSKEY and BALDWIN 1963, BACANI et al. 1968). Das Vorkommen von Halbmonden bei über 50 %

der Glomerula gibt i. a. einen brauchbaren Hinweis auf eine ungünstige Prognose, während beim Poststreptokokken-Typ auch bei einem höheren Prozentsatz von Glomerula mit Halbmonden nicht auf die Prognose zu schließen ist (CHURG and GRISHMAN 1976).

c) Histologie - Therapie: Unter der Behandlung mit Imurek und Heparin wurde in vereinzelten Fällen eine Normalisierung klinischer Symptome und histologisch der Übergang in eine chronisch sklerosierende GN beobachtet (BÜRKLE et al. 1971).

d) Histologie - Ätiologie: Beim Poststreptokokken-Typ ist die Mesangiumzell-Proliferation stärker ausgeprägt als bei der intra- und extrakapillär proliferativen GN mit unbekannter Ätiologie (BACANI et al. 1968). Immunhistologisch granuläre Ablagerungen kommen beim Poststreptokokken-Typ vor, in diesem Fall sind keine zirkulierenden anti-BM-Antikörper nachweisbar (LEWIS et al. 1971). Dagegen sind bei linearen IgG-Ablagerungen in 60 % der Fälle zirkulierende Anti-BM-Antikörper vorhanden. Von manchen Autoren wird sogar der Nachweis von "humps" als Beweis für eine Streptokokken-Ätiologie angesehen (FISCHBACH 1976).

1.3. und 1.4. Membranoproliferative und lobuläre GN

Synonyma: membrano-proliferative GN (ROYER et al. 1962, CHURG et al. 1970, HABIB 1970), mixed membranous and proliferative GN (BURKHOLDER et al. 1970, EARLE and JENNINGS 1961), parieto-proliferative GN (BARISY et al. 1971), chronic mesangio-proliferative GN (MANDALENAKIS et al. 1971), mesangiocapillary GN (CHURG et al. 1970, CAMERON 1970, 1973), hypocomplementaemic persistent GN (WEST et al. 1965), membranoproliferative GN with hypocomplementaemia (MICHAEL et al. 1971), mixed membranous and proliferative GN (KARK et al. 1958, BURKHOLDER et al. 1970), mixed form of nephrotic GN (CHURG et al. 1965).

Lobuläre GN: chronic lobular GN (ALLEN 1962), echte lobuläre GN (REICHEL, BONLE und SCHELER 1973), lobuläre Variante der membranoproliferativen GN.

Sonderform mit elektronendichten Ablagerungen in der GBM: membranoproliferative GN with dense deposits in the basement

membranes (HABIB and KLEINKNECHT 1971, GERMUTH and RODRIGUEZ 1973), dépôts denses au sein des basales du rein (BERGER et GALLE 1963).

1) Histologie:

a) lichtoptisch: diffuse Mesangiumzell-Proliferation, läppchen-zentral beginnend, diffuse Verdickung der GBM, die teilweise doppelt konturiert erscheint (JONES 1957) auf Grund der Ausdehnung der Mesangium-Matrix auch läppchenperipher (ARAKAWA and KIMMELSTIEL 1969) zwischen Endothel und GBM (WEST et al. 1968, MICHAEL et al. 1971, GLASGOW 1971). Die Mesangium-Matrix ist kontinuierlich diffus verbreitert. In den Kapillarlumina finden sich gelegentlich neutrophile Granulocyten. In manchen Fällen weisen einige Glomerula epitheliale Halbmonde auf.

Bei der lobulären Form ist die Mesangiumzell-Proliferation und Matrixvermehrung besonders läppchenzentral so ausgeprägt, daß nur noch in der Peripherie der Glomerula die Schlingenlumina offen sind.

Silbermethenamin-Färbung:

1) einfache membranproliferative GN mit subendothelialen Depots: Aufsplitterung der GBM

2) membranproliferative GN mit intramembranösen Depots: scheinbare Begrenzung der GBM durch 2 dunkle Linien, zwischen denen sich eine hellere, breitere und mehr homogene Fläche als bei der einfachen Form darstellt (VAN ACKER et al. 1970, NAGI 1972, McCLUSKEY 1970).

b) elektronenoptisch: Nach der Lokalisation der Ablagerungen kann man elektronenoptisch 2 Typen unterscheiden:

1) mit subendothelialen Depots

2) mit elektronendichten intramembranösen Depots (NAGI 1972). Diese 2 Typen können sowohl bei der einfachen membranproliferativen GN, der lobulären Variante als auch in Kombination mit epithelialen Halbmonden vorkommen (HABIB et al. 1973).

Struktur der Ablagerungen:

1) fein-granulär, mäßig elektronendicht, diskontinuierlich

2) elektronendicht, bandförmig, kontinuierlich (ANTOINE and FAYE 1972, ARAKAWA and TOKUNAGA 1974).

1) Beim Typ mit subendothelialen Depots bleibt die GBM zunächst intakt. Im Vordergrund steht bei diesem Typ die Infiltration des subendothelialen Raums durch proliferierende Mesangiumzellen und fein-fibrilläre Mesangium-Matrix, läppchenzentral beginnend (MANDALENAXIS et al. 1971, MACADAM 1970, CHURG et al. 1965, HÖFER et al. 1974, BERGER et al. 1967).

2) Bei dem Typ mit elektronendichten Depots in der GBM füllen die Depots die GBM oft vollständig aus; die GBM ist dabei von unterschiedlicher Dicke (JENIS et al. 1974). Bei diesem Typ kommen häufiger epitheliale Halbmonde vor als bei dem Typ mit subendothelialen Depots (HABIB et al. 1973). "Gaps" sind in der GBM, daneben auch in den Basalmembranen der Bowmanschen Kapsel und der Tubuli (BOHLE 1976, STEJSKAL et al. 1973).

c) immunhistologisch: Die Ablagerungen liegen entsprechend den elektronenoptischen Depots subendothelial oder intramembranös (J.H. THOENES 1973). Stets enthalten die Ablagerungen Beta-1C irregulär und grob granulär angeordnet; diese Ablagerungen sind typisch für die membranproliferative GN (MOREL-MAROGER et al. 1972). In 2/3 der Fälle sind die IgG-Ablagerungen von unterschiedlicher Intensität (MICHAEL et al. 1971), häufig in lobulärer Verteilung (GOTOFF et al. 1965) grob-granulär entlang der GBM der peripheren Schlingen angeordnet (SARRE 1976), seltener kommen fokal endomembranös IgA, IgM und Fibrinogen vor (HERDMAN et al. 1970, REICHEL et al. 1973, BURKHOLDER et al. 1970).

2) Klinik:

a) Häufigkeit: insgesamt 3 % aller GN-Typen (BOHLE et al. 1969) Unter 264 GN-Fällen fanden sich 20 Fälle von membranproliferativer GN, davon 15 einfache Form, 3 lobuläre Variante, 2 mit elektronendichten intramembranösen Depots (FISCHBACH 1976).

b) Alters- und Geschlechtsverteilung: männlich : weiblich = 1:1. Möglicherweise ist dieser GN-Typ im Gegensatz zu allen anderen GN-Typen sogar bei Frauen häufiger (BOHLE 1976). Beginn der Erkrankung zwischen 4 und 30 Jahren (MICHAEL et al. 1971). Alter der Patienten: 14 - 52 Jahre (FISCHBACH 1976).

c) Symptomatik: ein breites Spektrum unterschiedlicher Symptome. Häufigstes Symptom ist ein nephrotisches Syndrom (in 77 % der

Fälle nach HABIB et al. 1973), oft in Kombination mit Makrohämaturie (in 30-36 % der Fälle nach VAN ACKER et al. 1970). Mäßig selektive bis nicht-selektive Proteinurie ist in 85 % der Fälle nachweisbar (MICHAEL et al. 1971, WHITE 1968, JOACHIM 1964). Fast alle weisen im späteren Verlauf Hypertonie auf (MANDALENAKIS et al. 1971). Hypertonie und Niereninsuffizienz fanden HABIB et al. (1973) in 18,8 % der Fälle. Am häufigsten im Vergleich zu allen anderen GN-Typen kommt bei diesem GN-Typ die Kombination von nephrotischem Syndrom, Hämaturie und Hypertonie vor (BOHLE und FISCHBACH 1974).

Im Kindesalter dominiert das nephrotische Syndrom, gelegentlich kommen Hämaturie oder asymptomatische Proteinurie vor (PETERS et al. 1972).

Die Sonderform mit dichten Depots in der GBM scheint häufiger unter dem Bild eines nephrotischen Syndroms in Kombination mit einer chronischen Niereninsuffizienz zu verlaufen (ANTOINE and FAYE 1972). Hinsichtlich der Symptomatik scheint kein wesentlicher Unterschied zwischen der einfachen membranproliferativen GN und der lobulären Variante zu bestehen (HABIB et al. 1973).

d) Labor-Parameter: Bei der hypocomplementämischen Form ist das Serum-Complement meist über Jahre erniedrigt (WEST et al. 1965). Daneben gibt es eine Form mit normalen Serum-Complement-Spiegeln. Properdin im Serum ist in ca. 50 % der Fälle von membranproliferativer GN erniedrigt (GEWURZ et al. 1969). Die Serumspiegel von IgG 3 sind relativ hoch bei insgesamt niedrigem Serum-IgG-Spiegel (THOMPSON 1972, LEWIS et al. 1970).

Auf einen Alternativweg der Complement-Aktivierung bei der membranproliferativen GN weisen der C3 lytic nephritic factor (SPITZER et al. 1969, WEST et al. 1968, VALLOIA et al. 1971), der cobra venom factor (PICKERING et al. 1969, 1971, GEWURZ et al. 1968) sowie das Properdin hin (PILLSNER 1955, PENSKY et al. 1968).

e) Verlauf: meist schleichender Beginn zunächst ohne klinische Symptomatik (WEST et al. 1965), langsamer Verlauf, besonders bei Kindern (MERDMAN et al. 1970, HABIB 1970). Die Nierenfunktion bleibt oft über Jahre normal (CAMERON et al. 1970). Charakteristisch ist ein allmählicher Anstieg der Proteinurie in Kombi-

nation mit niedrigem Serum-C3-Spiegel, unterbrochen von Episoden mit Hämaturie (CAMERON et al. 1970, GLASGOW 1970, 1971). In Einzelfällen wurde klinische und morphologische Ausheilung beschrieben (KINCAID-SMITH 1973).

Häufig ist der Verlauf lange Zeit schleichend, und erst kurz vor dem Tod tritt plötzlich eine akute Verschlechterung auf (VAN ACKER et al. 1970).

f) Prognose: ungünstig; nur selten kommen Remissionen vor, nur bei Kindern ist die Prognose etwas besser. Tod innerhalb von 10 bis 15 Jahren nach Beginn der Erkrankung (CAMERON et al. 1973). Die Prognose ist besonders schlecht bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms und bei einem zusätzlichen Hypertonus (BURKHOLDER and BRADFORD 1969, HERDMAN et al. 1970, BOWLE und FISCHBACH 1974). Bei Kindern nach 11 Jahren Mortalität von 22 % (HABIB 1970). Bei einem nephrotischen Syndrom 30 % Mortalität nach 5 Jahren, 70 % Mortalität nach 10 Jahren. Ohne nephrotisches Syndrom dagegen 5 % Mortalität nach 10 Jahren (CAMERON et al. 1973).

g) Therapieansprechbarkeit: Mit Steroiden, Indometacin und Immunsuppressiva ist die membranproliferative GN kaum zu beeinflussen (GESSLER 1973, WEST et al. 1965, FANCONI und GELLER 1970, WHITE 1968).

h) Differentialdiagnose: Im Endstadium ist gelegentlich die Abgrenzung zur perimembranösen GN schwierig (MOREL-MAROGER et al. 1972).

3) Pathogenese:

a) formal: Aus der Ablagerung von Immunkomplexen im subendothelialen Raum und in der GBM resultieren eine diffuse Mesangiumzell-Proliferation und Matrixvermehrung (SCHÜRCH et al. 1972).

b) kausal: wahrscheinlich Immunkomplex-GN. Möglicherweise unterschiedliche Pathogenese bei den Typen mit subendothelialen bzw. intramembranösen Depots (HABIB et al. 1973, MOREL-MAROGER et al. 1972). Vermutlich ist für Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen bei manchen hypocomplementämischen Fällen der C3 lytic nephritic factor (SPITZER et al. 1969, VALLOTTA et al. 1970, WEST and SPITZER 1971) verantwortlich, der durch eine alternative

Complement-Aktivierung die letzten 6 Complement-komponenten aktiviert. Die alternative Complement-Aktivierung, die nicht über eine Antigen-Antikörper-Reaktion, sondern über ein möglicherweise nicht-immunologisches Enzymsystem verläuft (ROTHER 1969, 1973, WILLIAMS et al. 1973, HOLLAND et al. 1972), kann sich möglicherweise durch einen positiven feed back-Mechanismus selbst unterhalten (MÜLLER-EBERHARD and GÖTZE 1972). Die Ursache für die niedrigen Serum-C3-Spiegel ist nicht eindeutig geklärt, am wahrscheinlichsten ist ein verstärkter Abbau (VALLOTA et al. 1970, GEWURZ et al. 1968, MANDALENAKIS et al. 1971).

4) Ätiologie: Bei 1/4 der Fälle sind Infektionen des Respirationstrakts in der Anamnese bekannt (HABIB 1970).

In Folge der Hypocomplementämie oder auch durch bisher unbekannte Immundefekte könnten die Patienten für diesen GN-Typ prädisponiert sein (PETERS and LACHMANN 1974). Möglicherweise liegt dem GN-Typ mit intramembranösen Depots eine Streptokokken-Ätiologie zugrunde, und zwar mit C- und G-Streptokokken nach LANCEFIELD (JENIS et al. 1974, GERMUTH and RODRIGUEZ 1973). Bisher gibt es allerdings keinen Beweis für eine Streptokokken-Ätiologie.

5) Nosologie: Möglicherweise liegt bei dem GN-Typ mit intramembranösen Depots eine nosologische Entität vor. Dafür sprechen Hinweise auf eine besondere Pathogenese und Ätiologie sowie die anscheinend für diesen GN-Typ obligatorische Kombination mit einer Hypocomplementämie.

Ob bei der membranoproliferativen GN insgesamt eine Entität vorliegt, ist angesichts der spärlichen ätiologischen Hinweise und der noch nicht hinreichend geklärten Bedeutung der alternativen Complement-Aktivierung für die Pathogenese noch nicht zu entscheiden.

Für eine Sonderstellung der lobulären GN sprechen weder immunhistologische, serologische, ätiologische noch klinische Befunde (HABIB et al. 1973, SARRE 1976, MANDALENAKIS et al. 1971, BURKHOLDER et al. 1970, HABIB and KLEINKNECHT 1971). Zwar scheint die Prognose bei der lobulären GN noch ungünstiger zu sein als bei der einfachen membranoproliferativen GN (BOULE et al. 1974), doch können die einfache membranoproliferative und die lobuläre

GN ineinander übergehen (BURKHOLDER et al. 1970, MANDALENAKIS et al. 1971).

6) Korrelationen:

- a) Histologie - Symptomatik: Eine gute Korrelation besteht zwischen Tubulusatrophie und dem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion (RISDON et al. 1968).
- b) Histologie - Labor-Parameter: Beim GN-Typ mit intramembranösen Depots ist das Serum-Complement immer erniedrigt (HABIB et al. 1973). Morphologisch sind der normo- und der hypocomplementämische Typ nicht zu unterscheiden (VAN ACKER et al. 1970).
- c) Histologie - Verlauf: Bei der membranoproliferativen GN besteht oft eine große Diskrepanz zwischen klinischem und morphologischem Verlauf. In 26 % der Fälle war eine Besserung der klinischen Symptomatik zu verzeichnen bei Persistenz oder Progredienz der morphologischen Veränderungen (FISCHBACH 1976).
- d) Histologie - Prognose: Epitheliale Halbmonde und intramembranöse Depots scheinen mit einer schlechteren Prognose verbunden zu sein (HABIB and KLEINKNECHT 1971).
- e) Klinik - Prognose: Initial niedrige Serum-C3-Spiegel haben keine Bedeutung für die Prognose, aber nephrotisches Syndrom und Hypertonie verschlechtern wesentlich die Prognose (HABIB 1970, CAMERON 1973).
- f) Symptomatik - Verlauf: Niereninsuffizienz entwickelt sich nur bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms. Im fortgeschrittenen Stadium verschwindet allmählich das nephrotische Syndrom, Hypertonie und Niereninsuffizienz stehen dann im Vordergrund (VAN ACKER et al. 1970, CAMERON 1973).
- 7) Übergang in einen anderen GN-Typ: Es ist lediglich bekannt, daß die einfache membranoproliferative GN in die lobuläre GN übergehen kann.
- 8) Vorkommen in menschlichen Nierentransplantaten: Entwicklung des gleichen Typs einer membranoproliferativen GN im Transplantat wurde nach Nierentransplantation beim Empfänger beschrieben (HAMBURGER et al. 1964, PORPER et al. 1968, SCHÜRCH et al. 1972). In einigen Fällen waren bei dem GN-Typ mit intramembranösen Depots ähnlich dichte Depots in der GBM auch im Nierentransplantat nachweisbar (GALLE et al. 1971).

1.5. Perimembranöse GN

Synonyma: membranous nephropathy (EHRENREICH and CHURG 1968), glomerulopathie extramembraneuse (HAMBURGER 1968), epimembranous nephropathy (WHITE 1969, SEYMOUR et al. 1971), membranous GN (BELL 1946), idiopathic nephrotic syndrome with membranous nephropathy (FORLAND and SPARGO 1969), membranous transformation (CHURG and CRISHMAN 1959), membranous type of idiopathic nephrotic syndrome (CHURG 1965), idiopathic membranous GN (HEPTINSTALL 1966), glomérulonephrite extramembraneuse diffuse (BERGER et al. 1967).

1) Histologie:

a) lichtoptisch: nur geringe Mesangiumzell-Proliferation bei diffuser Verdickung der GBM. Silber-Methenamin-(Masson Trichrom) Färbung: argyropoche Depots auf der Außenseite der GBM, getrennt durch argyropale spikes (= "humps"), (JONES 1957, BEREZI and VARGA 1974, MOREL-MAROGER et al. 1972, BARIETY et al. 1968).

b) elektronoptisch: geringe Mesangiumzell-Proliferation (TRUMP and BENEDITT 1962, IIDAKA et al. 1968, WEHNER et al. 1968, 1970, 1971), Verdickung der GBM auf 8000 bis 30000 Å (ROSEN 1971), elektronendichte Depots auf der Außenseite der GBM in 2 Formen: a) irregulär b) diffus (HABIB 1973).

Keine "gaps" in der GBM, Fusion der Podocyten-Fortsätze.

c) immunhistologisch: Sehr charakteristisch ist die regelmäßige perlschnurartige Anordnung der Immudepots (G.H. THOENES 1973), bestehend vor allem aus IgG (diffus), weniger IgA, IgM und Beta-2c (MOREL-MAROGER et al. 1972) entsprechend der licht- und elektronoptisch nachweisbaren perimembranösen Depots (BURKHOLDER 1968).

d) histologischer Verlauf: Die Lamina densa der GBM reagiert auf die abgelagerten Immunkomplexe mit der Bildung von spikes. Die Depots werden allmählich weniger elektronendicht, gleichzeitig verschwinden Immunglobulin- und Complement-Ablagerungen. Reparative Prozesse sind charakterisiert durch die Bildung einer neuen Lamina densa, wodurch die Depots in den subendothelialen Raum verlagert werden. Die Fußfortsätze können in späteren Stadien verschwinden (BARIETY et al. 1969).

2) Klinik:

a) Häufigkeit: diffuse proliferative GN 5 - 6 mal häufiger als die perimembranöse GN (HABIB 1973). Seltenes Vorkommen in der Kindheit (CHURG et al. 1970), bei einem von zweihundert Kindern mit nephrotischem Syndrom (WHITE 1969).

b) Geschlechts- und Altersverteilung: männlich : weiblich = 3 : 1 (HABIB 1973), 60 % männlich (CHURG 1965, FORLAND and SPARGO 1969, HEPTINSTALL 1966), männlich : weiblich = 4 : 1 (RENNER et al. 1969). Durchschnittsalter: 29 Jahre (BEREGI and VARGA 1974).

c) Symptomatik: meist asymptomatische Proteinurie, nicht-selektiv (JOACHIM 1964, BLAINSEY et al. 1960, HARDWICKE 1965, BARCELO and POLLAK 1966), häufig keine Ödeme (CAMERON 1972). Nach anderen Autoren liegt meist ein nephrotisches Syndrom vor (FORLAND and SPARGO 1969, POLLAK et al. 1968, CHURG et al. 1970). Nach REICHEL, BOULE und SCHULER (1973) kommt ein nephrotisches Syndrom seltener vor als bei der fokal-segmental proliferativen GN. Von 42 Patienten mit perimembranöser GN hatten 28 ein nephrotisches Syndrom, 6 Niereninsuffizienz und Hypertonie, 8 zeigten keine Symptome (MOREL-MAROGER et al. 1972). Mehr als 50 % der Fälle weisen nur Proteinurie und/oder Hämaturie auf (BEREGI and VARGA 1974); Hämaturie ist häufiger bei Kindern (HABIB 1973). Bei eingeschränkter Nierenfunktion gelegentlich Leukurie und Hämaturie (SARRE 1972). Hypertonie ist gewöhnlich mit Niereninsuffizienz verbunden (FORLAND and SPARGO 1969).

d) Labor-Parameter: Serum-Complement normal, meist nicht-selektive Proteinurie (ROSEN 1971). Serum-Complement auch bei Nierenvenenthrombose normal (GOTOFF et al. 1965, ROSENMAN et al. 1968). Bei Verschlechterung der Nierenfunktion persistiert die Proteinurie, bei Abnahme der Proteinurie bleibt meist die Nierenfunktion normal (POLLAK et al. 1968).

e) Verlauf: sehr variabler Verlauf (FORLAND and SPARGO 1969, BOULE et al. 1969, DRUMMOND et al. 1966, DUCROT et al. 1969). Beginn meist schleichend und symptomlos; langsamer, kontinuierlicher Verlauf (PIRANI and POLLAK 1967, BOULE and FISCHBACH 1974), häufig Spontanremissionen - ca. 19 % (NESSON et al. 1963,

SEYMOUR et al. 1971). Bis zur Niereninsuffizienz vergehen 5 oder mehr Jahre (KINCAID-SMITH and HOBBS 1972).

f) Prognose: relativ gut, noch günstiger bei Kindern, ungünstig dagegen bei persistierendem nephrotischem Syndrom (HABIB 1973). Durchschnitts-Todesalter: 48 Jahre (CHURG and GRISHMAN 1959). Bei 12-jährigem Beobachtungszeitraum 50 % Mortalität (NESSON et al. 1963), bei 8-jährigem Beobachtungszeitraum 45 % Mortalität (WEINGARD und SARRE 1976).

g) Therapieansprechbarkeit: keine Wirkung von Steroiden auf den Verlauf bzw. auf die Nierenfunktion (POLLAK et al. 1968, HABIB 1970).

h) Differentialdiagnose: Zwischen minimal changes und perimembranöser GN Stadium I ist die Differentialdiagnose nur immunhistologisch oder elektronenoptisch möglich (FARQUHAR et al. 1957 FOLLI et al. 1958, BEREGLI and VARGA 1974).

3) Pathogenese:

a) formal: Bildung subepithelialer Depots von Immunkomplexen möglicherweise durch:

- 1) niedriges Molekulargewicht der Immunkomplexe
- 2) Reduktion des Antigen-Überschusses in der Umgebung
- 3) reduzierte Löslichkeit der Immunkomplexe während der Passage durch die GBM (DIXON and COCHRANE 1970).

b) kausal: Wahrscheinlich führt ein bisher unbekanntes Antigen zur Bildung löslicher Immunkomplexe. Gold, Quecksilber, Tridione bzw. Penicillamin sind möglicherweise in manchen Fällen als Haptene beteiligt (ROSEN 1971). Pathogenetische Bedeutung der häufigen Kombination mit einer Nierenvenenthrombose ist nicht geklärt (BURKHOLDER 1968, ROSENMAN et al. 1968).

4) Ätiologie: Das Antigen ist nur bekannt bei der GN bei Erythematodes und Australia-Antigen-positiver Hepatitis in Kombination mit einer perimembranösen GN (POLLAK and PIRANI 1969, COMBES et al. 1971, BLÄKER et al. 1972).

In 90 % der Fälle ist die Ätiologie unbekannt (HABIB 1970). In 20 % der Fälle akuter Beginn nach einem Infekt des Respirationstrakts (WEINGARD und SARRE 1976).

5) Nosologie: Gegen eine nosologische Entität spricht das Vor-

kommen Ähnlicher morphologischer GN-Typen bei verschiedenen Grundkrankheiten, z.B. bei Erythematodes, Hepatitis, Malaria (POLLAK et al. 1968, MICHAEL et al. 1973, KOFFLER et al. 1967).

6) Korrelationen:

a) Histologie - Symptomatik: gute Korrelation zwischen der Entwicklung eines nephrotischen Syndroms und den Veränderungen der Podocyten (CHURG et al. 1965), wobei die Proteinurie korreliert ist mit der Fusion der Fußfortsätze (VERNIER et al. 1958, POLLI et al. 1958). Mit fortschreitender Verdickung der GBM kommt es zu einem Rückgang der Proteinurie (BOHLE 1976). Es besteht jedoch keine direkte Relation zwischen der Zunahme der Permeabilität der GBM und den histologischen Veränderungen (FORLAND and SPARGO 1969, BARCELO and POLLAK 1966). Der Grad der Veränderungen der GBM ist lediglich proportional der Dauer der Proteinurie (CHURG et al. 1965).

b) Histologie - Verlauf: keine gute Korrelation: häufig Spontanremissionen trotz persistierender oder progredienter histologischer Veränderungen (SEYMOUR et al. 1971, WEINGARD und SARRE 1976). Die Veränderungen der GBM können sogar bei klinischer Heilung fortschreiten (BOHLE und FISCHBACH 1974). In manchen Fällen verschwinden die Immundepots bei klinischer Remission (BARIERY et al. 1968).

c) Histologie - Therapie: bisher kein Effekt bekannt.

d) Symptomatik - Verlauf: Anstieg der Proteinurie in frühen Stadien ist kein Anhaltspunkt für die Prognose (FORLAND and SPARGO 1969).

7) Beziehungen zu experimentellen GN: morphologisch und klinisch Ähnliche GN:

a) GN bei chronischer Serum-Krankheit (Injektion heterologer Serumproteine bei Kaninchen in niedrigen Dosen (GERMUTH et al. 1967, 1972, DREESMAN et al. 1970, OKUMURA et al. 1971) bzw. bei geringer Antikörper-Produktion (DIXON, FELDMAN and VAZQUEZ 1961, ROSSMANN et al. 1972, McCLUSKEY and VASSALLI 1969, 1971)).

b) Heymann-GN (Injektion von homologem Nierengewebe und Freund's Adjuvans (HEYMANN et al. 1959, GLASSOCK et al. 1968, EDGINGTON et al. 1967, 1968)).

c) GN bei New Zealand-Mäusen (BIELSCHOWSKY and D'ATH 1971), die pathogenetisch der GN bei Erythematodes am Ähnlichsten ist (LAMBERT and DIXON 1968, LAMBERT 1970, DIXON et al. 1971, TONISTTI et al. 1970). In den Fällen, in denen kein Hinweis auf ein Antigen vorliegt, könnte es sich um eine autologe Immunkomplex-GN handeln (McCLUSKEY and VASSALLI 1969).

8) Übergang in einen anderen GN-Typ: bisher nicht bekannt (POLLAK et al. 1968).

9) Vorkommen in menschlichen Nierentransplantaten: bisher nicht bekannt (ROSEN 1971).

1.7. Fokal-segmental proliferative GN

Synonyma: Lipoidnephrose, unter der allerdings in Kombination mit einem nephrotischen Syndrom teilweise auch sog. minimal changes verstanden werden (HABIB et al. 1961), idiopathic focal proliferative nephritis associated with persistent hematuria and normal renal function (RAPOPORT et al. 1970), recurrent hematuria in childhood (BODIAN et al. 1965, JOHNSTON and SEULER 1969), recurrent focal nephritis (ROSS 1960), lesions with idiopathic nephrotic syndrome, foot-process type of idiopathic nephrotic syndrome (CHURG et al. 1965), minimal proliferierende interkapilläre GN (MPI) mit und ohne nephrotisches Syndrom (REICHEL, BOHLE und SCHELER 1973), fokale proliferative GN (SARRE 1976), focal GN (WEST et al. 1968, HEPTINSTALL and JOEKES 1961), idiopathic hematuria (TRAVIS et al. 1960), symptomless hematuria in childhood (GLASGOW et al. 1970).

Sonderform: focal proliferative GN with IgA (BERGER 1969), recurrent gross hematuria (HABIB et GUBLER 1971), IgA mesangio-proliferative GN.

1) Histologie:

a) lichtoptisch: fokal-segmentale Proliferation von Endothel- und Mesangiumzellen, teilweise mit segmentaler Nekrose und Fibrinablagerung (RAPOPORT et al. 1970). In einzelnen Glomerula segmentale Proliferation von Epithelzellen, teilweise in Kombination mit Synechien mit der Bowmanschen Kapsel. Selbst in fort-

geschrittenen Stadien sind die Glomerula meist nicht vollständig hyalinisiert und fibrosiert. Gefäßveränderungen kommen besonders häufig bei der IgA-IgG-Nephropathie vor (KINCAID-SMITH and HOBBS 1972).

b) elektronenoptisch: elektronendichte Depots im Mesangium und in der GBM, aufgelockert durch unregelmäßige, weniger elektronendichte Zwischenräume (DAVIES et al. 1973). Keine "gaps" in der GBM, fokale Aufsplitterung der Lamina densa (CHURG et al. 1965). Selten "humps" auf der Außenseite der GBM; Hypertrophie und teilweise Proliferation der visceralen Epithelzellen.

c) immunhistologisch: diffuse oder fokale Ablagerungen von Beta-1C-Globulin, gelegentlich zusätzlich IgG, IgM und seltener Fibrinogen, und zwar in allen Lappchen in zentraler Lokalisation (RAPOPORT et al. 1970, MOREL-MAROGER et al. 1972).

Bei der IgA-IgG-Nephropathie: diffuse Ablagerungen von IgA im Mesangium, diffuse Ablagerungen von IgG in gleicher Verteilung, aber geringerer Intensität (DRUET et al. 1970, BERGER et al. 1969, MAINTZ et al. 1972, ROY et al. 1973, G.H. THOENES 1974). Ablagerungen von Beta-1C-Globulin bei ca. 50 % der Glomerula (HYMAN et al. 1973, BERGER et HINGLAIS 1968).

d) histologischer Verlauf: Die immunhistologisch nachweisbaren Ablagerungen entwickeln sich auffallend langsam (G.H. THOENES 1974). Andererseits ist die Normalisierung des histologischen Bildes im Fall der Ausheilung sehr unwahrscheinlich (ROSS 1960).

2) Klinik:

a) Häufigkeit: sehr seltenes Krankheitsbild (BOMLE et al. 1969, BLAINY et al. 1968).

b) Geschlechts- und Altersverteilung: Männer : Frauen = 2 : 1 (RAPOPORT et al. 1970, SEPTINSTALL 1966). Vorwiegend junge Erwachsene (REICHEL et al. 1973, LABOVITZ et al. 1972).

Bei der IgA-IgG-Nephropathie Altersverteilung zwischen 10 und 51 Jahren.

c) Symptomatik: am häufigsten Proteinurie und konstante Mikro-hämaturie, kein nephrotisches Syndrom (OSAWA, BERES and KIMMEL-STIEL 1966); subjektiv meist keine Krankheitszeichen. Makro-hämaturie ist möglicherweise Zeichen für eine Exazerbation

(ROSS 1960).

Bei der IgA-IgG-Nephropathie: Initialsymptom in der Regel Makrohämaturie. In allen Fällen persistierende mikroskopische Hämaturie (BERGER et al. 1969), nur mäßige Proteinurie, normale Nierenfunktion, kein nephrotisches Syndrom. Bei Erwachsenen nur in 25 % der Fälle Makrohämaturie (LEVY et al. 1973). Häufige Rezidive von Makrohämaturie sind anscheinend typisch für die IgA-IgG-Nephropathie.

d) Labor-Parameter: Harn-proteine: hochselektive Proteinurie. Serum-Complement immer normal (WEST et al. 1968).

e) Verlauf: niemals akuter Beginn (MAINTZ et al. 1972). Die Hämaturie rezidiert häufig, seltener persistiert sie (LABOVITZ et al. 1972).

Bei der IgA-IgG-Nephropathie: Verlauf sehr benigne, besonders bei Kindern (ZOLLINGER and GABOARDI 1971, ROSS 1960, LEVY et al. 1973, MAINTZ et al. 1972). Intervall zwischen Infekt und Makrohämaturie gewöhnlich weniger als 2 Tage; Intervall zwischen den Rezidiven mit Makrohämaturie 10 Tage bis 2 Jahre. Die Dauer der Hämaturie beträgt in 60 % der Fälle nicht über 3 Tage (LEVY et al. 1973). Exazerbationen treten oft in Kombination mit Infekten des Respirationstraktes auf (BERGER et al. 1969).

f) Prognose: sehr günstig (BLAINEY et al. 1968, ARNEIL et al. 1969, JOHNSTON and SHULER 1969, BOULE et al. 1974, CAMERON 1972). Möglicherweise ist die Lebenserwartung normal (RAPOPORT et al. 1970): nach 10 Jahren leben noch 98 % (SARRE 1976). bei 10-jährigem Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung bei Kindern

konnte keine klinische Progredienz festgestellt werden (AYOUB and VERNIER 1965, BODIAN et al. 1965, JOHNSTON and SHULER 1969).

g) Therapieansprechbarkeit: einziger GN-Typ, bei dem die Wirksamkeit von Steroiden bewiesen ist (HABIB 1970). Patienten mit hochselektiver Proteinurie sprechen meist gut auf Steroide an (BUCHBORN 1972); in einigen Fällen, in denen trotz selektiver Proteinurie Therapieresistenz gegenüber Steroiden besteht, ist gelegentlich Cyclophosphamid wirksam (BARRATT 1972). Andererseits starben von 145 Kindern 3 gerade an Komplikationen der Steroidtherapie (WHITE et al. 1970).

b) Differentialdiagnose: In manchen Fällen ist die Abgrenzung zur akuten Poststreptokokken-GN möglich durch das unterschiedliche Verhalten des Serum-Complement. Außerdem normalisieren sich bei der akuten Poststreptokokken-GN die Urinveränderungen im Gegensatz zur fokal-segmental proliferativen GN (JENNINGS and EARLE 1961, McCLUSKEY and BALDWIN 1963). Die rezidivierende Makrohämaturie ist nicht pathognomonisch; sie kommt auch bei der akuten Poststreptokokken-GN und beim Alport-Syndrom vor (ROYER et al. 1962).

3) Pathogenese:

a) formal: Möglicherweise bleibt im Fall der IgA-IgG-Nephropathie IgA als schweres bzw. weniger lösliches Immunglobulin im Mesangium liegen (BARI et al. 1970, DREESMAN et al. 1970). Wahrscheinlich hängt die fokal und segmental begrenzte Proliferation der Mesangiumzellen mit der Größe und Struktur der abgelagerten Immunkomplexe zusammen (DREESMAN et al. 1970).

b) kausal: Wahrscheinlich entwickelt sich die IgA-IgG-Nephropathie nach einem nicht-immunologischen Mechanismus, der sich einer Immunkomplex-Reaktion anschließt (McCLUSKEY 1970). IgA induziert möglicherweise den zweiten Weg der Complement-Aktivierung (GÖTZE and MÜLLER-EBERHARD 1971).

4) Ätiologie: ungeklärt (MAINTZ et al. 1972). Wahrscheinlich sind Streptokokkeninfekte ätiologischerweise nicht bedeutsam (ROSS 1960). In manchen Fällen liegt vielleicht eine Adenovirus-Infektion ursächlich zugrunde (ROSS 1960, BATES et al. 1957, SMITH et al. 1971, BURCH and SUN 1968). Beobachtet wurde dieser GN-Typ bei Infektion mit Influenza A-Virusinfektion (ALEXANDER 1965). Für eine besondere Ätiologie spricht ein wesentlich kürzeres Intervall zwischen vorangegangenen Infekt und Auftreten der Hämaturie als bei der akuten Poststreptokokken-GN (RAPOPORT et al. 1970). Diskutiert werden als prädisponierende Faktoren auch Immundefekte.

5) Nosologie: Die relative einheitlichen morphologischen Veränderungen, die Ablagerungen besonderer Immunglobuline und die relativ monotone klinische Symptomatik sprechen dafür, daß zumindest der IgA-IgG-Nephropathie eine morphologisch-klinische Enti-

tät zugrunde liegt. Nicht geklärt ist dabei die Beziehung der fokal-segmental proliferativen GN ohne IgA-Ablagerungen zur IgA-IgG-Nephropathie, die nur mit Hilfe der Immunfluoreszenzmikroskopie identifiziert werden kann. Unklar ist auch, inwieweit unter den Fällen von fokal-segmental proliferativer GN Fälle einer ausgeheilten diffusen mesangial-proliferativen GN enthalten sind.

6) Korrelationen:

a) lichtoptisch - immunhistologisch: auffallende Diskrepanz zwischen den immunhistologisch diffusen Ablagerungen der Immunglobuline und den lichtoptisch fokal-segmentalen Veränderungen (LABOVITZ et al. 1972). 50 % der Fälle von mesangial-proliferativer GN sind IgA-positiv. 38 % der IgA-positiven mesangial-proliferativen GN sind IgA-IgG-Nephropathien. Nur 2/3 der IgA-positiven GN bei Nierenbiopsien sind lichtoptisch mesangial-proliferative GN (G.H. THORNES 1974).

b) Histologie - Symptomatik: eine gewisse Korrelation besteht zwischen dem Grad der morphologischen Veränderungen und dem Grad der Hämaturie (ROSS 1960) sowie dem Grad der Proteinurie (LABOVITZ et al. 1972). Keine Korrelation ergibt sich zwischen histologischen Veränderungen und Nierenfunktion. Obwohl in wiederholten Biopsien mehr als 30 % hyalinisierte Glomerula nachweisbar waren, war die Nierenfunktion normal (SARRE 1976).

c) Histologie - Labor-Parameter: Keine Korrelation besteht zwischen dem Grad der Selektivität der Proteinurie und der Histologie (BUCHBORN 1972) sowie der Dauer der Proteinurie und dem Ausmaß der Immunablagerungen (DRUET et al. 1970).

d) Histologie - Verlauf: keine Korrelation zwischen histologischen Veränderungen und klinischem Verlauf (ROSS 1960).

e) Therapie - Verlauf: Unter der Behandlung mit Steroiden werden Episoden von Makrohämaturie seltener (KINCAID-SMITH 1972). Eine signifikante Wirkung auf Langzeitverlauf und Prognose ist nicht bewiesen.

7) Beziehungen zu experimentellen GN: Experimentell produzierten diegleichen Antikörper, die im Masugi-Experiment bei erwachsenen Tieren diffuse mesangial-proliferative bzw. perimembranöse

GN erzeugen, bei sehr jungen Tieren das histologische Bild einer fokal-segmental proliferativen GN (ROTHER 1971).

1.8. Fokal-segmental sklerosierende GN

Synonyma: focal sclerosing GN (McGOVERN 1964), focal sclerosing lesion (CHURG et al. 1970), focal glomerular sclerosis (DUFFY et al. 1970), focal glomerulosclerosis (SEYMOUR et al. 1971, WHITE et al. 1970), fokal-segmental sklerosierende GN (RUMPELT und THOENES 1972), segmental and focal hyalinosis (KINCAID-SMITH and HOBBS 1972), focal sclerosing glomerulopathy with segmental hyalinosis (HYMAN and BURKHOLDER 1973), hyalinose segmentaire et focale, fibrose glomérulaire globale et focale (HABIB et GUBLER 1971), minimal proliferierende interkapilläre GN (MPI) mit sog. fokaler Sklerose (REICHEL, BOELE und SCHELER 1973).

1) Histologie:

a) lichtoptisch: Erstes Zeichen ist die fokal-segmental betonte Zunahme der PAS-positiven Mesangium-Matrix, d. h. die glomeruläre Sklerose (CHURG et al. 1970, MOREL-MAROGER et al. 1972). Die vermehrte Mesangium-Matrix ist häufig lokal adhärent zur Bowmanschen Kapsel (BOELE et al. 1974). Oft hypertrophiert das viscerale Epithel in diesen Bezirken, so daß lichtoptisch kleine zelluläre Halbmonde über den sklerosierten Abschnitten imponieren. Die Veränderungen sind zunächst nur bei einigen Glomerula, und zwar zunächst vor allem bei den iuxta-medullären Glomerula nachweisbar (RICH 1957). In 80 % der Fälle kommen neben den PAS-positiven Depots zusätzlich ebenfalls fokal und segmental angeordnete Ablagerungen von Hyalin meist in der Peripherie der Glomerula vor (RUMPELT and THOENES 1974). Bei diesem GN-Typ sind Gefäßveränderungen besonders häufig (KINCAID-SMITH and HOBBS 1972). Die hypertensiven Veränderungen der Glomerula sind vor allem in der Nähe des Hilus lokalisiert oder diffus verteilt im Gegensatz zu den entzündlichen Veränderungen, die sich auf die Peripherie der Glomerula konzentrieren (FISCHBACH 1976).

b) elektronenoptisch: Elektronendichte Depots liegen in fast allen sklerosierten Abschnitten der Glomerula:

1) in der Mesangium-Matrix, abgegrenzt gegen die GBM (RUMPELT and THOENES 1973)

2) selten subepithelial

3) selten subendothelial, umgeben von fein-fibrillärem Mesangium-Matrix ähnlichem Material. Das fein-fibrilläre Mesangium-Matrix ähnliche Material zwischen Endothel und GBM entspricht lichtoptisch den PAS-positiven, argyrophilen Ablagerungen (THOENES et al. 1974, RUMPELT and THOENES 1972, 1974). Die lichtoptischen PAS-positiven, aber argyrophoben Ablagerungen (= fibrinoide Depots, hyalinoses) - es handelt sich nicht um Immunkomplexe - entsprechen elektronenoptisch homogenem Material mit granulärem Muster. Diese fibrinoiden Depots liegen häufig in stärker sklerotisierten Abschnitten der Glomerula (RUMPELT and THOENES 1973).

Im Gegensatz zu den lichtoptisch fokal-segmental angeordneten Veränderungen der Glomerula weisen elektronenoptisch alle Glomerula Veränderungen auf. Bei allen Glomerula ist eine Fusion der Fußfortsätze nachweisbar (HYMAN and BURKHOLDER 1973), die anscheinend der subendothelialen Substanzvermehrung parallel verläuft. Die subendotheliale Substanzvermehrung besteht aus dem fein-fibrillären Mesangium-Matrix ähnlichen Material und auch einer Verbreiterung der Mesangium-Matrix (RUMPELT and THOENES 1972).

c) immunhistologisch: Charakteristisch sind fokale und segmentale Ablagerungen von IgM und C3. Gelegentlich IgG- und Fibrinogen-Ablagerungen, niemals ist Fibrin nachweisbar (RUMPELT and THOENES 1973, MOREL-MAROGER et al. 1972, G.H. THOENES 1973).

d) histologischer Verlauf: Vergleichsweise zu anderen GN-Typen sind die morphologischen Veränderungen nur langsam progredient. Bei schleichendem Beginn persistieren die glomerulären Veränderungen häufiger, während sie bei akutem Beginn mit nephrotischem Syndrom eher progredient sind (FISCHBACH 1976).

2) Klinik:

a) Häufigkeit: keine zuverlässigen Vergleichsdaten bekannt.

b) Geschlechts- und Altersverteilung: männliches Geschlecht überwiegt. Von 38 Fällen (FISCHBACH 1976) waren 24 männlich, 14 weiblich. Viel häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern, selten

vor dem 20. Lebensjahr (BOHLE et al. 1974).

c) Symptomatik: In den meisten Fällen liegt ein nephrotisches Syndrom vor (in 87 % nach BOHLE et al. 1974, in 75 % der Fälle nach RUMPELT and THOENES 1974), das im Vordergrund des klinischen Bildes steht. Häufig besteht zusätzlich Hämaturie und Hypertonie (REICHEL et al. 1973), in 46 % gleichzeitig nephrotisches Syndrom und Hämaturie, in 44 % Hypertonie (FISCHBACH 1976).

d) Labor-Parameter: Bisher sind keine für diesen GN-Typ charakteristischen oder spezifischen Labor-Parameter bekannt.

e) Verlauf: langsam progredient. Niereninsuffizienz im Durchschnitt nach 8 Jahren (HYMAN and BURKHOLDER 1973).

f) Prognose: ungünstig (CHURG et al. 1970); diese Erkrankung führt fast immer zur Niereninsuffizienz (FISCHBACH 1976). Überlebensrate nach 5 Jahren: 60 % (WEINGARD und SARRE 1976).

g) Therapieansprechbarkeit: Die Progredienz der Erkrankung ist nicht aufzuhalten (GESSLER 1973). Steroide, Indometacin und Immunsuppressiva haben keinen Einfluß auf den klinischen und morphologischen Verlauf (BOHLE et al. 1974, REICHEL et al. 1973, FISCHBACH 1976). Höchstens können Steroide kurzfristig die Proteinurie beeinflussen (HABIB et GUBLER 1971, HABIB et al. 1973).

h) Differentialdiagnose: Von der klinischen Symptomatik ist nicht auf diesen GN-Typ zu schließen. Hämaturie und Hypertonus kommen zusammen mit nephrotischem Syndrom beispielsweise auch bei der fokal-segmental proliferativen GN vor (TIDDENS 1970).

3) Pathogenese:

a) formal: Nach experimentellen Untersuchungen können Immunkomplexe von einem Molekulargewicht über 1 Million unter folgenden Bedingungen fokale Glomerulum-Veränderungen induzieren:

- 1) bei mäßigem Überschuß von IgG-Antikörpern und kleinem Antigen
- 2) bei Bildung von IgM-Antikörpern und großem Antigen (GERMUTH and RODRIGUEZ 1973).

Mögliche Pathomechanismen für die fokal-segmentale Sklerosierung:

- 1) Immunkomplexe lagern sich zuerst in den geringer perfundierten iuxtamedullären Glomerula ab und führen dort zur fokalen Sklerosierung (THOENES et al. 1974).

2) Durch einen nicht-immunologischen, bisher unbekannten Mechanismus wird primär die Sklerosierung hervorgerufen, und erst sekundär werden Immunkomplexe abgelagert, die möglicherweise pathogenetisch nicht bedeutsam sind (RUMPELT and THOENES 1974, HAMBURGER et al. 1973).

In jedem Fall liegt von Anfang an ein diffuser Prozeß vor, der lediglich fokal-segmental akzentuiert ist (RUMPELT and THOENES 1973).

b) kausal: Immunkomplex-GN. Die Zusammensetzung der Immunkomplexe ist unbekannt. Morphologisch sind die Immundepots nicht zu unterscheiden von den Immundepots anderer Immunkomplex-GN (RUMPELT and THOENES 1973).

4) Ätiologie: unbekannt. Bei 30 % der Fälle in der Anamnese Infekte des Respirationstrakts, 70 % idiopathisch (HABIB et GUBLER 1971).

5) Nosologie: Die fokal-segmentale Sklerosierung der Glomerula in Kombination mit fibrinoiden Depots, die zwar nicht spezifisch und nicht immunologischer Genese, aber teilweise charakteristisch sind (RUMPELT and THOENES 1973, HABIB et GUBLER 1971), sowie die IgM-Ablagerungen sprechen für eine besondere morphologische Entität, wenn auch ähnliche fibrinoide Depots experimentell bei sehr unterschiedlichen Noxen auftreten können, z. B. bei Kaninchen während einer Steroid-Therapie (MORAN et al. 1962).

6) Korrelationen:

a) Histologie - Symptomatik: Das Auftreten des nephrotischen Syndroms korreliert mit der diffusen Fusion der Fußfortsätze. Fibrinoide Depots scheinen häufiger vorzukommen bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms (RUMPELT and THOENES 1974, HYMAN and BURKHOLDER 1973, REICHEL et al. 1973).

b) Histologie - Verlauf: In fortgeschrittenen Stadien scheint eher eine Korrelation zwischen den vasculären Veränderungen, die bei diesem GN-Typ besonders ausgeprägt sind, und dem klinischen Verlauf gegeben zu sein als zwischen den Glomerulum-Veränderungen und dem Verlauf (KINCAID-SMITH and HOBES 1972, FISCHBACH 1976).

c) Histologie - Therapieansprechbarkeit: Bisher ist keine günstige Wirkung von Pharmaka auf den morphologischen Verlauf bekannt.

7) Beziehungen zu experimentellen GN: Ein morphologisch und klinisch Ähnliches Krankheitsbild konnte experimentell bisher nicht induziert werden.

8) Vorkommen in menschlichen Nierentransplantaten:

Übertragung dieses GN-Typs auf Nierentransplantate ist möglich (REICHEL, BOHLE und SCHULER 1973).

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. PLIESS, Vorstand des Pathologischen Instituts der Stadt Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas, für die Zusammenstellung der Fälle, für seine weitgehende Hilfe bei der Erarbeitung und Darstellung der Ergebnisse und bei der Abfassung des Diskussions-Abschnittes sowie für die Anfertigung der mikroskopischen Farb-Diapositiv- und der Schwarz-Weiß-Negativ-Aufnahmen.

Für die freundliche Überlassung der Patienten-Akten bin ich den folgenden Herren Klinikdirektoren am Klinikum der Stadt Nürnberg zu besonderem Dank verpflichtet (in alphabetischer Reihenfolge):
Herrn Professor Dr. med. GALLMEIER, 5. Medizinische Klinik;
Herrn Professor Dr. med. GESSLER, 4. Medizinische Klinik;
Herrn Professor Dr. med. KLEINFELDER, 3. Medizinische Klinik;
Herrn Professor Dr. med. PLATT, 2. Medizinische Klinik;
Herrn Professor Dr. med. SESSNER, 1. Medizinische Klinik.

Herrn Präparator BESSLER, Pathologisches Institut der Stadt Nürnberg, danke ich für die Herstellung der Farbabzüge von den Diapositivaufnahmen und der Abzüge von den Schwarz-Weiß-Negativaufnahmen.



Lebenslauf

Am 2. 6. 1948 wurde ich als Sohn des Dr. med. Lothar Fischer und seiner Ehefrau Hanna, geb. Schnepf, in Fürth/Bay. geboren.

Nach dem Tod meines Vaters (1950) beendete meine Mutter ihr begonnenes Medizinstudium und ließ sich nach der Ausbildung am Klinikum Nürnberg als Internistin in Nürnberg nieder.

Nach dem Abitur 1967 (Melanchthon-Gymnasium Nürnberg) begann ich das Medizinstudium in Göttingen (Vorphysikum 1968, Physikum 1970), das klinische Studium absolvierte ich in Heidelberg, Kiel, Berlin und Würzburg mit Staatsexamen 1974 als Abschluß.

Während des Studiums Famulaturen an der 1. Med. Klinik des Klinikum Nürnberg, der Chirurg. Universitätsklinik Heidelberg, der Med. Universitätsklinik Erlangen und am Institut für Pathologie des Klinikum Nürnberg.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich an der Chirurg. Abt. des Kreiskrankenhauses Oldenburg/Holst., der Inneren Abt. des Kreiskrankenhauses Sulzbach-Rosenberg und der Gynäkolog. Abt. der Krupp Krankenanstalten Essen ab.

Nach der Medizinalassistentenzeit war ich als Assistenzarzt an der Chirurg. Abt. des Kreiskrankenhauses Neumarkt/OPf. bis Februar 1981 tätig, unterbrochen durch 15-monatige Tätigkeit als Truppenarzt bei der Bundeswehr in Lütjenburg/Holst. im Rahmen der Wehrpflicht.

März 1981 bis März 1982 Assistenzarzt an der 2. Chirurg. Klinik des Klinikum Nürnberg. Von April 1982 bis Oktober 1982 war ich als Assistenzarzt bei Prof. Dr. Tietze an der Cnopfschen Kinderklinik Nürnberg tätig.

Anläßlich eines akuten Myokardinfarkts meiner Mutter im Oktober 1982 unterbrach ich meine klinische Tätigkeit und war ab Oktober 1982 als Assistent in der Praxis meiner Mutter tätig, die ich nach Abschluß der Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin mit Prüfung vor der Bayerischen Landesärztekammer am 1. Januar 1984 übernahm.

The first thing I noticed when I stepped out of the car was the cold. It was a sharp contrast to the warm blanket of the car. I looked around and saw a few other people walking towards the same building. The air was thick with the smell of coal and the sound of the city was a constant hum. I walked towards the building, my hands in my pockets, feeling the cold of the winter. The building was a large, multi-story structure with many windows. Some of the windows were lit up, while others were dark. I walked up the steps and entered the building. The interior was warm and the smell of coal was still present. I walked through the corridors and saw many people working. Some were sitting at desks, while others were standing and talking. I found a desk and sat down, looking at the papers in front of me. The papers were filled with numbers and letters, and I felt a sense of purpose. I started to work, my hands moving quickly over the papers. The time passed quickly, and I felt a sense of accomplishment. I looked at the clock and saw that it was late. I stood up and walked towards the door. The door was open and I saw a few people waiting outside. I walked out of the building and felt the cold air. I looked back at the building and saw the lights still on. I walked away, feeling a sense of pride and accomplishment.

